

Aus: Wissenschaftliche Einrichtung 10
— Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie —
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
1000 Berlin 45

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Karl Oeff

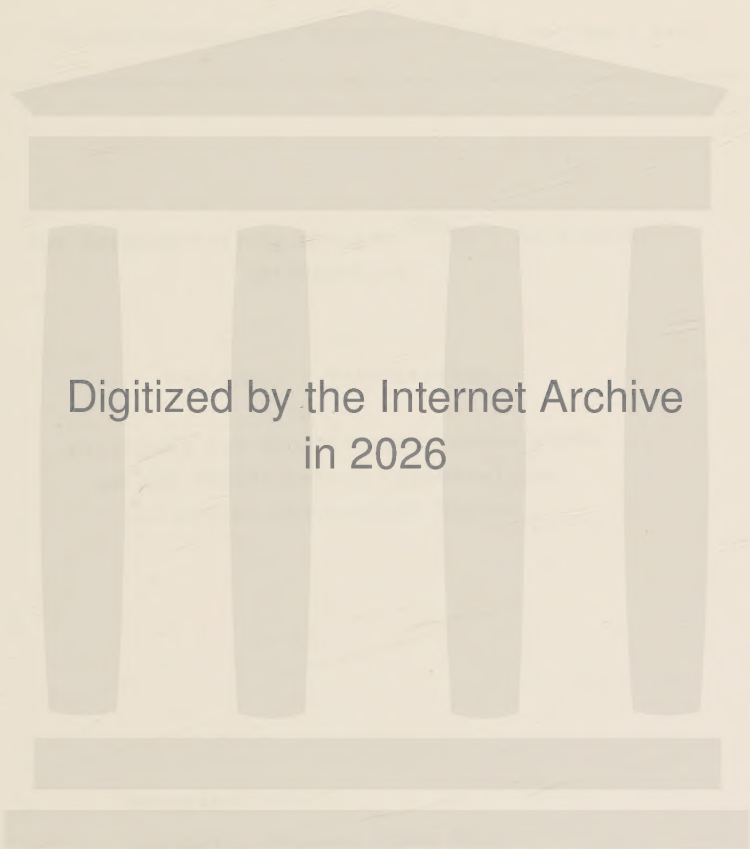
ZUR ORGANVERTEILUNG EINIGER ^{99m}Tc-MARKIERTER TETRAZYKLINE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Weinhold, Stephan Ernst Max
geb. in Erfurt

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546623_0033

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus: Wissenschaftliche Einrichtung 10

- Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie -

Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
1000 Berlin 45

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Karl Oeff

Zur Organverteilung einiger ^{99m}Tc - markierter
Tetrazykline

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Weinhold, Stephan Ernst Max
geb. in Erfurt

Referent : Prof. Dr. med. Karl Oeff

Koreferent : Prof. Dr. W. Christ

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 11.02.1983

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Problemstellung	2
3. Naturwissenschaftliche Grundlagen und Vorarbeiten	3
3. 1. Die Eigenschaften der Tetrazykline	3
3. 1. 1. Die Struktur der Tetrazykline und ihre physika- lischen und chemischen Eigenschaften	3
3. 1. 2. Die biologischen Eigenschaften der Tetrazykline	5
3. 2. Die Markierung der Tetrazykline	6
3. 2. 1. Anmerkungen zur Chemie der Elektrolyse	6
3. 2. 2. Die zur Elektrolyse verwendeten Materialien	7
3. 2. 3. Die Technik der Markierung	8
3. 2. 4. Die Markierung von Rolitetrazyklin auf anderem Wege	9
3. 3. Der Nachweis der Markierung	11
3. 3. 1. Die verwendeten DC - Systeme	11
3. 3. 2. Zur Dünnschicht - Chromatographie verwendete Materialien	12
3. 3. 3. Die Art des Nachweises der Markierung	14
4. Materialien und Methodik	18
4. 1. Die γ - Strahlen - Messung	18
4. 1. 1. Der verwendete Szintillationszähler	18
4. 1. 2. Die Messung des Standard	19
4. 1. 3. Die Füllhöhenabhängigkeit	20
4. 2. Die β - Strahlen - Messung	22
4. 3. Zur Haltung der Versuchstiere	25
4. 4. Zur Durchführung der Tierversuche	26

5. Ergebnisse und Diskussion	28
5. 1. Tabellen	28
5. 2. Graphiken	40
5. 3. Mathematische Grundlagen der Kinetik	51
5. 3. 1. Die Kinetik nullter und erster Ordnung	51
5. 3. 2. Das verwendete Modell	53
5. 3. 3. Die Kinetik der Invasion in das bzw. aus dem Blut	54
5. 3. 4. Konzentrationsverläufe im Blut	57
5. 3. 5. Konzentrationsverläufe im Lungengewebe	61
5. 3. 6. Die Kinetik der Invasion in ein und Evasion aus einem Organ	63
5. 3. 7. Die Organkonzentrationen der verwendete markier- ten Substanzen	86
6. Fehlerbetrachtung	89
6. 1. Der Fehler der Markierung	89
6. 2. Der Fehler der applizierten Dosis	89
6. 3. Die Fehler der Radioaktivitätsmessung	90
6. 4. Die Fehler der Einwaage und Pipettierung	92
6. 5. Der Gesamtfehler der Konzentration	92
6. 6. Der zeitliche Fehler	95
6. 7. Die biologische Variation	95
7. Zusammenfassung	96
8. Literatur	99

1. EINLEITUNG

Nachdem das erste Tetrazyklin, das Chlortetrazyklin - wegen seiner goldgelben Farbe auch Aureomycin genannt -, bereits im Jahre 1945 von B.J. DUGGAR aus einer Aktinomycetenart, dem *Streptomyces aureofaciens*, isoliert wurde (1) und das Oxytetrazyklin bereits im Jahre 1950 seine erste klinische Anwendung fand (2), beruhte die Anwendung der Tetrazykline ca. zwei Jahrzehnte lang auf der der Substanzklasse eigenen bakteriostatischen Wirkung.

Erst in jüngerer Vergangenheit wurde von einigen Autoren versucht, radioaktiv markierte Tetrazykline zur Diagnostik von z.B. durch Myokardinfarkte hervorgerufenen Gewebsschädigungen heranzuziehen (3 , 4). Die in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen sollen letztlich als Grundlage für Forschungen über die Anwendbarkeit von verschiedenen ^{99m}Tc - markierten Tetrazyklingen in der Frühdiagnostik von durch Myokardinfarkte oder zerebrale Apoplexien geschädigtem Gewebe dienen.



2. PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit waren zwei grundsätzliche Fragestellungen zu klären:

Zum ersten war es erforderlich, chemische Markierungsmethoden zu finden, die eine problemlose radioaktive Markierung der zu untersuchten Tetrazykline erlaubten, sowie nachzuweisen, daß es sich bei der Markierung um eine stabile Verbindung handelte. Wie dieser erste Teil der Problemstellung gelöst wurde, ist in Teil 3.

" Naturwissenschaftliche Grundlagen und Vorarbeiten " beschrieben.

Zum zweiten mußten die so gewonnenen, radioaktiv markierten Tetrazykline einer ausreichenden Anzahl von Versuchstieren, Wistar-Ratten nämlich, appliziert werden, um dann auf dem Wege über die Messung der Radioaktivitätsmenge die Menge der Tetrazykline in den einzelnen Rattenorganen bestimmen zu können.

Der zeitliche Verlauf der Konzentrationen der einzelnen Tetrazykline sowie des als Vergleichssubstanz applizierten Per-technetat TcO_4^- ist den Tabellen in 5.1. sowie den Graphiken in 5.2. zu entnehmen.

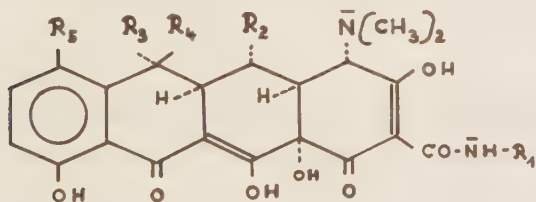
3. Naturwissenschaftliche Grundlagen und Vorarbeiten

3. 1. Die Eigenschaften der Tetrazykline

3. 1. 1. Die Struktur der Tetrazykline und ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften

Von R. REINER (5) sowie von WALTER und HEILMEYER (6) werden die Tetrazykline allgemein als gelbe, meist kristalline, in Wasser wenig lösliche Verbindungen beschrieben. Was die Wasserlöslichkeit anbelangt, bilde lediglich Rolitetrazyklin eine Ausnahme. Diese Aussagen können vom Verfasser dieser Arbeit bestätigt werden: Von den fünf zunächst untersuchten Tetrazyklinen lösten sich lediglich das Tetrazyklin •HCl und besonders das Rolitetrazyklin problemlos, Methacyclin und Minocyclin •HCl dagegen sogar recht schlecht in Wasser.

Die Farbe der Verbindungsklasse wird auf das gemeinsame chromophore System zurückgeführt:



allgemeine
Formel der
Tetrazykline

In der folgenden Tabelle sind die Reste R_1 - R_5 der in dieser Arbeit verwendeten Tetrazykline aufgeführt.

Substanz	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Summenformel/ Molekulargewicht (g/mol)	Schmelzpunkt (°C)	Isoelektrischer Punkt bei pH	Löslichkeit in Wasser- (mg/ml) bei 28°C (freie Base / Hydrochlorid)
Tetrazyklin·HCl (OAB 7)	-H	-H	-CH ₃	-OH	-H	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ 444.44	173-175 (Zersetzung, freies Tetrazyklin)	4.8	1.7 / 10.9
Methazyklin	-H	-OH	$\left. \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right\} = \text{CH}_2$		-H	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₈ 442.42			
Doxyzyklin (·HCl)	-H	-OH	-CH ₃	-H	-H	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ 444.44			
Rolitetrazyklin	-CH ₂ N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	-H	-CH ₃	-OH	-H	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₈ 527.55	162 - 165	7.9	1250. (freie Base bei 18°C)
Minozyklin (·HCl)	-H	-H	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₇ 457.48			

Aufgrund ihrer chemischen Struktur - zwei saure OH-Gruppen, eine phenolische und eine enolische, und eine basische Dimethylaminogruppe - zeigen die Tetrazykline amphotheres Verhalten, i.e. sie bilden sowohl mit starken Basen wie auch Säuren meist gut kristallisierende Salze, von denen besonders die Hydrochloride klinische Bedeutung erlangt haben. Letzteres ist wohl auf die bessere Löslichkeit der Hydrochloride verglichen mit der der freien Tetrazykline zurückzuführen.

3. 1. 2. Die biologischen Eigenschaften der Tetrazykline

Wegen der wachstumshemmenden Wirkung der Tetrazykline - das Wirkspektrum derselben umfaßt nicht nur grampositive und gramnegative Erreger sondern auch Mycobakterien, Treponemen, Rickettsien und große Viren - haben die Tetrazykline heute bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten große Bedeutung erlangt.

Das breite Wirkspektrum der Tetrazykline ist auf die Hemmung der Proteinbiosynthese an den Ribosomen zurückzuführen (7 , 8).

Die Unterschiede in der bakteriostatischen Wirksamkeit sind eher auf Unterschiede in der Pharmakokinetik denn auf Unterschiede im Wirkmechanismus zurückzuführen.

3. 2. Die Markierung der Tetrazykline

3. 2. 1. Anmerkungen zur Chemie der Elektrolyse

Die Markierung der Tetrazykline erfolgte mit Hilfe eines Kit der Firma NEN mit der Katalog - Nr. NRP - 175. Dieser Kit "Elektrolysis Kit for Labeling Human Serum Albumin with Technetium Tc 99m" war, wie schon dem o.a. englischen Namen zu entnehmen ist, ursprünglich für die ^{99m}Tc -Markierung vom Humanalbumin vorgesehen. Es konnte aber anhand von durchgeführten Versuchen gezeigt werden (9), daß sich die Markierung auch auf Tetrazyklin • HCl übertragen ließ. Somit lag der Gedanke nahe, den o.a. NEN - Kit auch zur Markierung der anderen Tetrazykline zu verwenden. Das Prinzip der Markierung mit dem NEN - Kit beruht auf der elektrolytischen Reduktion von Perotechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$, zusammen in Lösung mit dem entsprechenden Tetrazyklin. Über die Art der Verbindung ^{99m}Tc - Tetrazyklin sind bisher keine gültigen Aussagen gemacht worden. Lediglich ROBINSON und BATTAGLIA (10) haben im Rahmen einer Untersuchung über die Pharmakokinetik von ^{99m}Tc - markierten Tetrazyklin in Ratten nähere Untersuchungen zur Struktur der Verbindung gemacht, die die Autoren zu der Annahme führen, es handele sich bei der Verbindung um einen Chelat-Komplex mit einem oder mehreren Tetrazyklin - Liganden, die an ein ^{99m}Tc niederer Oxidationsstufe als im Perotechnetat gebunden seien. Vor diesen Autoren hatten auch schon ECKELMANN et al. (11) ähnlich geartete Vermutungen geäußert. Die Struktur der drei in dieser Arbeit verwendeten Verbindungen aus Tetrazyklin - Komponente und ^{99m}Tc aufzuklären, würde über den Rahmen der Arbeit hinausgehen.

3. 2. 2. Die zur Elektrolyse verwandten Materialien

Der zur Markierung der Tetrazykline verwandte Kit der Firma NEN bestand aus folgenden Materialien:

1 Reaktionsgefäß mit Verschußmembran aus
Gummi, gefüllt mit 0,85 - n - HCl und
1 μmol Eisenchlorid

1 steriles Zirkonium - Elektroden - Set

1 Einmalspritze mit 2 ml Puffer
(6 mg Na_2CO_3 und 38 mg NaHCO_3)

Außerdem wurden für die Markierung folgende Materialien
verwendet:

Ionenaustauscher Amberlite^R IRA 400
(über Nacht in aqua bidest. gequollen)

Lyelog - Spritzen mit dazugehörigen auf-
schraubbaren Filtern

div. Einmalspritzen, Bechergläser etc.

3. 2. 3. Die Technik der Markierung

Zunächst wurden ca. 1 - 2 ml $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ - Lösung auf eine Spritze aufgezogen und zur Erreichung einer definierten Menge $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ - (ca. 1 mCi) mit Hilfe eines Szintillationszählers gemessen. Diese Lösung wurde ebenso wie die vorbereitete Tetrazyklin - Lösung in das Reaktionsgefäß gespritzt. Nach Schütteln sowie nach Einstechen der Elektroden durch die Verschlussmembran wurde die im Reaktionsgefäß enthaltene Lösung 42 Sekunden lang bei 100 mA und 4 Volt der Elektrolyse unterworfen. Nach mehrfachem leichten Schütteln der Lösung wurde dieselbe mit der fertigen Pufferlösung versetzt und einige Minuten so belassen.

Danach wurde diese Lösung zur Abtrennung des freien Per-technetats durch eine ca. 5 cm hohe Amberlite IRA 400 - Säule geschickt. Die Säule wurde mit 2 ml aqua bidest. nachgespült und im Anschluß daran wurde die so erhaltene Lösung zur Abtrennung evtl. enthaltener Feststoffe (evtl. ungelöstes Tetrazyklin, Austauscherabrieb etc.) mit Hilfe einer Lyelog - Spritze durch einen feinporigen, aufschraubbaren Filter geschickt. Diese Lösung wurde direkt zum Nachweis der Markierung auf eine Dünnschicht - Chromatographie - Platte aufgetragen bzw. nach Zugabe von 0.9 %iger NaCl - Lösung ad 25 ml und unmarkierten Tetrazyklin ad 40 mg, dies zur Standardisierung der Lösung, anteilsmäßig den zu untersuchenden Tieren injiziert.

3. 2. 4. Die Markierung von Rolitetrazyklin auf anderem Wege

Außer der oben beschriebenen Markierung wurde speziell Rolitetrazyklin auch mit Hilfe der von den Behringwerken zur Verfügung gestellten Markierungseinheit Teceneph^R, Kat. Nr. Tc 919 markiert.

Da diese Methode der Markierung bei weitem einfacher zu handhaben ist und im übrigen die gleichen Ergebnisse zeitigt wie die oben beschriebene Methode, empfiehlt sie sich bei Arbeiten mit ^{99m}Tc - markierten Rolitetrazyklin.

Das Prinzip der Markierung besteht in einer reduktiven Kopplung des ^{99m}TcO₄⁻ an bereits im Kit enthaltenes Rolitetrazyklin. Der Chemismus dieser Reaktion ist ebenso unbekannt wie der der oben beschriebenen Elektrolyse. Als reduzierendes und koppelndes Agens dürfte das im Kit enthaltene Sn (II) Cl₂ wirksam sein, das dabei vom ^{99m}TcO₄⁻ wahrscheinlich zum Sn (IV) oxidiert wird. Beschrieben wird diese Reaktion allerdings mit Tetrazyklin • HCl und Sn (II) Cl₂ u.a. in der schon erwähnten Arbeit von ROBINSON und BATTAGLIA (10).

In dem Teceneph Kit sind enthalten:

20 mg Rolitetrazyklin

0.2 mg Sn(II)Cl₂

0.04 mmol PO₄³⁻ als Puffer

alle diese Substanzen in einem Reaktionsgefäß mit Gummi - Verschußmembran.

In diese Reaktionsgefäß mußte lediglich die gewünschte

Menge $^{99m}\text{TcO}_4^-$ - Lösung (1 - 10 ml) zugefügt werden (optimal 4 - 6 ml), und nach Schütteln stand die klare Lösung zur Verfügung.

Zur Abtrennung des freien TcO_4^- (Werksangabe 10 %, in der Regel 5 %), wurde diese Lösung ebenso wie die schon oben beschriebenen durch eine Amberlite - Säule geschickt und mit Hilfe einer Lyelog - Spritze mit entsprechendem Filter filtriert. Danach stand sie zur Auftragung auf die Dünnschicht - Chromatographie - Platte bereit.

Zur Injektion wurde diese Lösung ebenso wie die obige, durch Elektrolyse markierte ^{99m}Tc - Rolitetrazyklin - Lösung standardisiert, i.e. ad 40 mg Gesamt - Rolitetrazyklin unmarkiertes Rolitetrazyklin zugegeben sowie ad 25 ml physiologische Kochsalzlösung.

Danach wurde die Lösung ebenso wie die obige anteilmäßig den zu untersuchenden Tieren injiziert.

3. 3. Der Nachweis der Markierung

3. 3. 1. Die verwendeten DC - Systeme

Zum Nachweis der Markierung wurde die Methode der Dünnschicht - Chromatographie ("DC") herangezogen.

Es wurden zwei verschiedene DC - Systeme verwendet:

DC - System 1 Zum ersten ein Laufmittel und ein DC - Plattenmaterial, das es den Tetrazyklinen zu laufen gestattete, währenddessen das freie $^{99m}\text{TcO}_4^-$ am Ursprung liegenblieb. Bei diesem DC - System konnte auf die Arbeit von ASCIONE et. al. (12) zurückgegriffen werden.

DC - System 2 Zum anderen ein Laufmittel und ein DC - Plattenmaterial, das es dem $^{99m}\text{TcO}_4^-$ zu laufen gestattete, währenddessen die Tetrazykline am Ursprung liegenblieben. Bei diesem DC - System konnte auf im Hause geleistete Untersuchungen zurückgegriffen werden. (9).

3. 3. 2. Zur Dünnschicht - Chromatographie verwendete Materialien

Für die zwei unterschiedlichen DC - Systeme wurden folgende
Materialien verwendet:

System 1 Siehe ASCIONE et. al. (12)

Als Laufmittel wurde mit 0.1-m-EDTA gesättigter
Essigsäureäthylester benutzt (120 ml Essigester
und 20 ml 0.1-m-EDTA gesättigt).

Die Platten wurden selbst gestrichen mit einer
Suspension aus 24 g Kieselgur der Fa. MERCK
Nr. 8117 und 48 ml einer Pufferlösung aus

5 ml Polyäthylenglykoll (PEG) 300
20 ml Glyzerin
475 ml 0.1-m-EDTA

Da diese Suspension in starkem Maße thixotrop
war, sich also nicht mit einem Plattenstreichge-
rät, z.B. dem der Firma DESAGA, streichen ließ,
mußte auf das Verfahren von ASCIONE zurückge-
griffen werden: Die Ränder der zu bestreichen-
den Glasplatte wurden an zwei Seiten mit Leuko-
plast abgedeckt und zwar etwa so hoch, wie die
Platte dick werden sollte. Es erwies sich als
zweckmäßig, zwei Lagen Leukoplast aufzubringen,
was eine Plattendicke von in feuchtem Zustande
ca. 0.6 cm ergab. (Geringere Dicken führten
zu sehr mangelhaften Ergebnissen, was die

Homogenität der Kieselgurstruktur und - dicke
anbelangt.)

Sodann wurde die oben erwähnte Suspension im
Porzellanmörser gut durchmischt und sofort auf
die Glasplatte aufgetragen. Mit einem dicken Glas-
stab wurde nunmehr die Suspension in einer rollen-
den Bewegung gleichmäßig auf der Platte verteilt,
wobei die Leukoplastabdeckung für gleichmäßige
Dicke sorgte.

System 2

Als Laufmittel wurde Aceton und Aethanol 96 %ig
im Verhältnis 60 : 40 (ml : ml) benutzt. Der
Aethanol war mit Aethylmethyleketon vergällt.
Als Platten wurden fertige Kieselgel - DC - Platten
der Firma MERCK verwendet.

3. 3. 3. Die Art des Nachweises der Markierung

Auf beide Platten, die Kieselgur - Platte / System 1 und die Kieselgel - Platte / System 2 , Näheres zur Herstellung siehe unter 3.3.2., wurden im Abstand von ca. 2 cm folgende Substanzen aufgetragen:

- 1/ unmarkiertes Tetrazyklin HCl
- 2/ " Rolitetrazyklin
- 3/ ^{99m}Tc -markiertes Tetrazyklin HCl
- 4/ " " Rolitetrazyklin (Markierung mit Hilfe des NEN - Kit)
- 5/ Rolitetrazyklin (Markierung mit Hilfe des Teceneph - Kit der Fa. BEHRING)

sodann im Abstand von 4 cm

- 6/ freies Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Die Ergebnisse der Dünnschicht - Chromatographie sind den Tabellen I und II sowie der Graphik I und II (Verteilungen des freien TcO_4^-) zu entnehmen. In den Tabellen I und II bedeuten

- gar kein
- (+) sehr wenig
- + wenig
- ++ viel
- +++ sehr viel

System 1 / Kieselgur - Platte, 0.1-m- gesättigter Essigester Tabelle I

Substanz	Substanz- menge am Ursprung	Radioak- tivität am Ur- sprung (Ipm)	Substanz- menge ge- laufen	R _F - Werte	Radioaktivi- tät der ge- laufenen Sub- stanz (Ipm)
1. unmarkiertes Tetrazyklin • HCl	++	62	++	(0.1) - 0.71	46
2. unmarkiertes Rolitetrazyklin	++	16	++	(0.26) - 0.82	40
3. ^{99m} Tc - markiertes Tetrazyklin.HCl	++	68 196	(+)	(0.1) - 0.77	534
4. ^{99m} Tc - markiertes Rolitetrazyklin (NEN)	++	100 718	(+)	(0.24) - 0.8	80
5. ^{99m} Tc - markiertes Rolitetrazyklin (BEHRING)	++	507 513	(+)	(0.23) - 0.82	258
6. freies ^{99m} TcO ₄ ⁻	+++	+++	-	0.0 - 0.25 Verteilung freies TcO ₄	418 792
				siehe Graphik I	

Substanz	Substanz- menge am Ursprung	Radioak- tivität am Ur- sprung (Ipm)	Substanz- menge ge- laufen	R _F - Werte	Radioaktivi- tät der ge- laufenen Substanz (Ipm)
1. unmarkiertes Tetrazyklin • HCl	+++	76	-		
2. unmarkiertes Rolitetrazyklin	+++	20	-		
3. ^{99m} Tc - markiertes Tetrazyklin•HCl	+++	13 990	-		
4. ^{99m} Tc - markiertes Rolitetrazyklin (NEN)	+++	31 442	-		
5. ^{99m} Tc - markiertes Rolitetrazyklin (BEHRING)	+++	186 928	-		
6. freies ^{99m} TcO ₄ ⁻	(+)	2 500	+++	0.75 - 1.0	166 000

bei markierten
wie unmarkierten
Tetrazyklinen
zwischen
R_F = 0,75 und
R_F = 1.0 keine
Radioaktivität
meßbar

Wenn das Ergebnis des DC - Systems 1 noch zwei Deutungen zuläßt

- a) die markierten Tetrazykline sind nicht gelaufen
im Gegensatz zu den unmarkierten Tetrazyklen
(hervorgerufen von der durch die Markierung be-
dingte Veränderung in den physikalischen Eigen-
schaften der Substanzen)

oder aber

- b) die markierten Tetrazykline haben sich wieder zer-
setzt, sind unmarkiert gelaufen, während das freie
 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ seinerseits am Ursprung verblieb und da-
mit auch die Radioaktivität dort zu finden war

so läßt das Ergebnis des DC - Systems 2 keine solche zwei
Möglichkeiten zu:

Hier wird deutlich, daß die Radioaktivität der markierten
Tetrazykline in vollem Umfange am Ursprung wiederzufinden
ist, wohingegen das freie $^{99m}\text{TcO}_4^-$ gänzlich zu sehr hohen
 R_F - Werten gewandert ist. Dies kann nur bedeuten, daß die
durchgeführten Markierungen zu stabilen Verbindungen aus
 ^{99m}Tc einerseits und den eingesetzten Tetrazyklen anderer-
seits geführt haben.

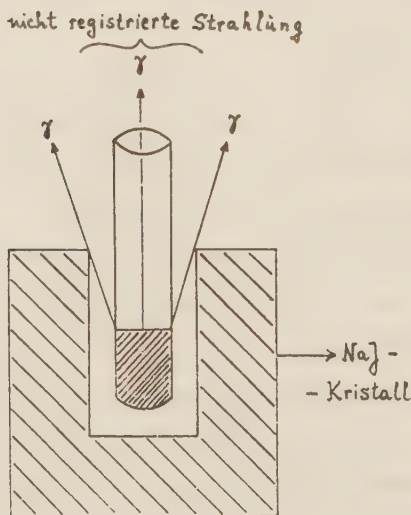
Die geringfügigen Substanzmengen, die in System 1 unter
Nr. 3., 4. und 5. gelaufen sind, sind inaktiv, d.h. es han-
delt sich dabei um in den markierten Substanzen vorhandene
unmarkierte Tetrazykline.

4. Materialien und Methodik

4. 1. Die γ - Strahlen - Messung

4. 1. 1. Der verwendete Szintillationszähler

Die zur Messung der γ - Strahlen - Menge und somit zur Bestimmung der Konzentration der mit ^{99m}Tc markierten Tetrazykline und des Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$ verwendete Meßanordnung bestand aus zwei Teilen, zum ersten aus einem NaJ - Kristall am Boden eines oben verschließbaren Bleiklotzes (" Bohrloch "). Diese NaJ - Kristalle haben die Eigenschaft, auftreffende γ - Quanten als Lichtblitze sichtbar zu machen, die dann elektronisch verstärkt vom zweiten Teil der Meßanordnung registriert werden konnten.



4. 1. 2. Die Messung des Standard

Wie aus der obigen Zeichnung ersichtlich ist, wird mit der obigen Meßanordnung ein Teil der von den Präparaten ausgehenden γ - Strahlung nicht erfaßt, der Teil nämlich, der oben aus dem Bohrloch des Kristalls austritt.

Da wir aber die Messungen der einzelnen Organe sowieso auf einen nach jeder Meßreihe (den je zehn gemessenen Organen bzw. Organteilen eines Tieres) mitgemessenen Standard bezogen, entstand trotzdem kein Meßfehler, da ja sowohl bei den gemessenen Präparaten wie auch bei dem ebenfalls gemessenen Standard jeweils der gleiche Anteil an Strahlung durch die obenliegende Öffnung des Kristalls austrat und somit nicht gemessen wurde.

Der mitzumessende Standard wurde jeweils zu Beginn der Injektionen abgefüllt und entsprach genau der jeweils den Tieren applizierten Dosis bzw. Menge des applizierten markierten Tetrazyklin.

Die zusätzliche Messung eines Standards war sowieso nötig, da ^{99m}Tc nur eine Halbwertszeit von 6 h hat und die Messungen einige Stunden in Anspruch nahmen, somit ohne den nach jeder Meßreihe gemessenen Standard erhebliche Abweichungen der in den einzelnen Organen enthaltenen Dosisanteile bzw. - prozentsätze vom tatsächlichen Wert aufgetreten wären.

Aus der Höhe der vom Standard emittierten Strahlung S_S , der vom entsprechenden Organ emittierten Strahlung S_O und der Masse des gemessenen Organs m_O wurde $\bar{c}_O$ (% / g) berechnet nach der Formel

$$(4.1) \quad \bar{c}_O = \frac{S_O}{S_S \cdot m_O} \cdot 100 \quad (\% / g) \quad .$$

4. 1. 3. Die Füllhöhenabhängigkeit

Die quantitative Erfassung der Strahlung der von der im Reagenzglas enthaltenen Substanz durch den NaJ - Kristall ist nun aber, wie man sich leicht vorstellen kann, ab einer gewissen Füllhöhe des Reagenzglases von eben dieser Füllhöhe abhängig: wenn dasselbe zu hoch gefüllt ist, geht trotz Verwendung des Standards ein überproportional großer Teil der γ - Quanten verloren - überproportional bezüglich des Standards, der ja auch immer die gleiche Füllhöhe aufwies -, i.e. trifft nicht auf den NaJ - Kristall auf und wird somit nicht gemessen.

Deshalb war es nötig, die Füllhöhenabhängigkeit zu ermitteln, mithin die Höhe, bis zu welche man die Reagenzgläser ohne Verlust an Meßgenauigkeit füllen konnte.

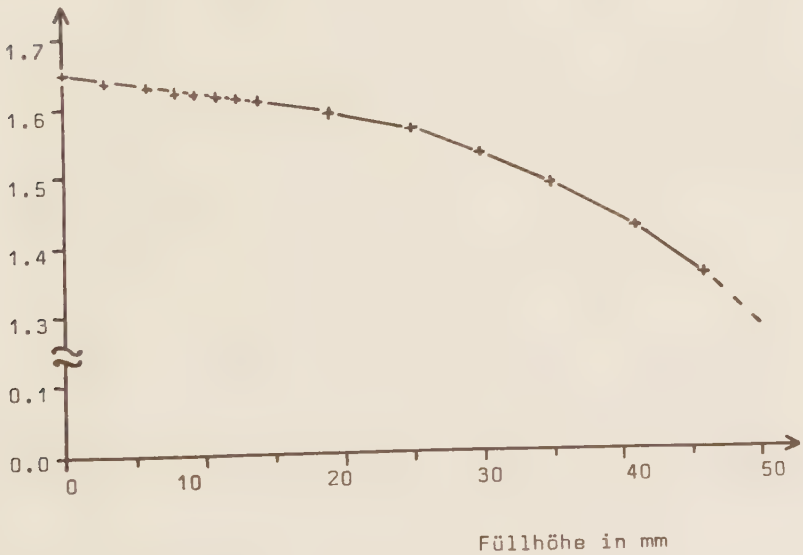
Zu diesem Zweck wurde ein Reagenzglas mit 5 μ l einer $^{99m}\text{TcO}_4^-$ - Lösung mit 0.331 mCi / ml gefüllt, danach jeweils bis zu einer bestimmten Höhe aufgefüllt und gemessen. Diese Meßwerte wurden wegen der kurzen Halbwertszeit des Technetiums noch mit Hilfe eines 5 μ l $^{99m}\text{TcO}_4^-$ Lösung enthaltenden Standard korrigiert.

Wie man der untenstehenden Graphik entnimmt, ist die Aktivität bis zu einer Höhe von 20 mm fast konstant und sinkt erst darüber merklich ab.

Die gemessenen Organe erreichten in den Reagenzgläsern durchschnittlich eine Füllhöhe von max. 5 - 10 mm bzw. die Lungen maximal eine solche von 15 mm verglichen mit einer Füllhöhe des bei der Organmessung verwendeten Standards von 5 mm. Deshalb war es zulässig, auf eine Füllhöhenkorrektur der Meßwerte zu verzichten.

Füllhöhenabhängigkeit

Aktivität ($I_{pm} \times 10^6$)



4. 2. Die β - Strahlenmessung

Zur Messung der Aktivität der ^3H - markierten Organe bzw. Organteile wurden dieselben zunächst einige Tage lang im Exsikkator getrocknet, mit Hilfe eines Mörsers zerrieben, sodann mit aqua dest. und danach zur Auflösung mit Geweblöser Protosol^R der Fa. NEN nach der dazugehörigen Arbeitsvorschrift versetzt. Im Anschluß daran wurde die so entstandene Lösung mit Perhydrol (30 %ige wässrige H_2O_2 Lösung) gebleicht, das überschüssige H_2O_2 durch 30 - minütiges Erwärmen auf 50°C zerstört (dasselbe zerfällt bei Erwärmung in Wasser und molekularen Sauerstoff) und Szintillationsflüssigkeit Instagel^R der Fa. PACKARD zugefügt. Danach wurde die so erhaltene Lösung zur Vermeidung von Chemolumineszenzen über Nacht (24 h) stehen gelassen und dann nach Abkühlung auf ca. 7°C im Tricarb - Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen.

Sämtliche Meßwerte wurden mit Hilfe von für die einzelnen Organe unterschiedlichen Eichkurven ermittelt.

Die bei der Messung von ^3H - markierten Substanzen gemessene Impulsrate (Ipm) entspricht nämlich nicht der tatsächlichen Zerfallsrate (dpm) des ^3H :

Durch Lumineszenzlöschung wird ein Teil der durch den ^3H - Zerfall entstehenden β - Strahlen nicht vom Meßgerät erfaßt. Dies ist in weitem Bereich unabhängig von der Konzentration der ^3H - markierten Substanz. Die maximal möglichen Strahlenausbeuten betragen 60 - 70%. Sie werden erreicht von reinen Lösungen aus ^3H - markier-

ten Substanzen in unverdünnten Szintillationsflüssigkeiten.

Wird also bei einer möglichen Strahlenausbeute von 65 % 1 mCi einer ^3H - markierten Substanz gemessen - 1 mCi entspricht etwa 2.2 Mio Zerfällen pro Minute (dpm) -, so erhalten wir als Meßergebnis 1.43 Mio Impulse pro Minute (Ipm).

Diese Lumineszenzlöschung - auch " quenching " genannt - wird nun beträchtlich erhöht, fügt man zu diesen o.e. reinen Lösungen noch zusätzliche, " quenchede " Substanzen hinzu.

Diese zusätzliche Lumineszenzlöschung ist abhängig von der Art und Menge der zusätzlich hinzugefügten Substanz. Deshalb mußte in unserem Falle für jede gemessene Organart eine Eichkurve

Strahlenausbeute (%) / Organkonzentration (mg/ml)

erstellt werden bei konstanter Menge an ^3H - markiertem Tetrazyklin.

Diese Kurve wurde als Eichkurve zur Ermittlung der Konzentrationen an ^3H - markiertem Tetrazyklin in den entsprechenden Organen benutzt.

Dabei tauchten zwei Schwierigkeiten auf:

- a) Bei zu geringen Substanzmengen und darausfolgenden hohen Strahlenausbeuten wurde die Einwaage zu ungenau

- b) Bei zu großen Substanzmengen wäre die Lumineszenzlöschung zu groß und damit die eigentliche Messung zu ungenau geworden

Beide Fehler hätten dazu geführt, daß der zu ermittelnde, in den Organen enthaltene Dosisanteil $\bar{c}_0$ (%/g) zu ungenau geworden wäre. Es war deshalb sinnvoll, den Meßbereich so zu optimieren, daß sich Strahlenausbeuten von ca. 30 % ergaben.

4. 3. Zur Haltung der Versuchstiere

Die Ergebnisse kinetischer Untersuchungen an Versuchstieren können durch exogene Faktoren beeinflusst werden.

Die folgenden exogenen Faktoren sind dabei von Bedeutung: Fütterung, Klima, Licht, Soziologie und Krankheiten.

Fütterung: Standard - Diät für Ratten und Mäuse der Fa. ALTROMIN, sowie Leitungswasser, beides ad libitum

Klima: Temperatur $22^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$, 45 % Luftfeuchtigkeit, atmosphärischer Druck

Licht: Tageslicht

Soziologie: Unterbringung in Drahtkäfigen jeweils in Zehnergruppen

Krankheiten: weder an den lebenden Tieren noch nach der Sektion beobachtet

An bedeutenden endogenen Faktoren sind die Genetik, die Speziesbesonderheiten, das Geschlecht und die endogene Rhythmik der Tiere zu erwähnen.

Von diesen Faktoren wurden die ersten drei berücksichtigt durch alleinige Verwendung von weiblichen Ratten des Stammes Wistar.

Das mittlere Körpergewicht der Tiere betrug $206 \pm 29 \text{ g}$.

4. 4. Zur Durchführung der Tierversuche

Die markierten Tetrazykline bzw. das als Vergleichssubstanz verwendete Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$ wurden den Versuchstieren parenteral appliziert, und zwar durch Injektion in die Schwanzvene.

Dabei wurde bezüglich des injizierten Volumens und der Gesamtmenge des darin enthaltenen Tetrazyklins standardisierte Mengen gewählt (Ausnahme: die $^{99m}\text{TcO}_4^-$ - Versuchsreihe: hier war kein Tetrazyklin enthalten).

Wie bereits oben (3.2.3 und 3.2.4.) erwähnt, wurden die Lösungen auf

25 ml Volumen (mit 0.9 %iger NaCl - Lösung)

und

40 mg Gesamt - Tetrazyklin (mit unmarkierten Tetrazyklin)

eingestellt.

Die Strahlenmengen der Lösungen genau zu standardisieren, war nicht möglich. Sie bewegten sich zwischen 0.03 und 0.04 mCi / ml. Bei der ^3H - Versuchsreihe wurde aus meßtechnischen Gründen eine Strahlenmenge von 0.1 mCi gewählt. Schließlich wurde den Tieren je ein Fünfundzwanzigstel der obigen Lösungen injiziert - neun " Portionen " dienten als Reserve und eine als Standard für die später folgenden Organmessungen. Somit erhielten die Tiere die folgenden Volumina, Strahlungs - und Tetrazyklin - Mengen:

Substanz	Volumen (ml)	Strahlungs- menge (mCi)	Gesamt- menge Tetrazyklin (mg)
^{99m}Tc - Tetra- zyklin HCl	0.5	0.020	0.8
^{99m}Tc - Rolitetra- zyklin HCl (NEN)	0.5	0.018	0.8
^{99m}Tc - Rolitetra- zyklin HCl (BEHRING)	0.5	0.015	0.8
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	0.5	0.023	-
^3H - Tetrazyklin	0.5	0.100	0.8

Die Tiere wurden nach einer, zwei, vier und sechs Stunden ge-
tötet. Ihnen wurden die folgenden Organe bzw. Teile davon
entnommen:

Leber
Pankreas
Milz
Lunge
Herz
Skelett - Muskel
Nieren
Schädelknochen
Hirn

sowie 1 ml Vollblut

Die Organe bzw. Organteile wurden gewogen. Im Anschluß daran
wurde ihre Radioaktivitätsmenge im Szintillationszähler bzw.
die der ^3H - Versuchsreihe im Tricarb gemessen.

5. Ergebnisse und Diskussion

5. 1. Tabellen

In den folgenden Tabellen sind bei jeweils neun Rattenorganen sowie je 1 ml Vollblut folgende Werte aufgeführt:

a) $\bar{c}_0$ (%/g) - Anteil der gesamten dem einzelnen Tier gespritzten Dosis in % pro Gramm Organmasse (gemittelt aus je zehn Werten)

b) SD (%/g) - Standardabweichung (" Standard Deviation "), ermittelt aus je zehn Werten nach der Formel

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_1 (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

worin die x_i die einzelnen Werte
 $\bar{x}$ den Mittelwert
und n die Zahl der einzelnen Werte
darstellt

c) SD rel (%) - die relative Standardabweichung angegeben in Prozent des Mittelwertes $\bar{c}_0$, berechnet nach der Formel

$$SD \text{ rel} = \frac{SD}{\bar{c}_0} \cdot 100 \text{ (\%)}$$

Dabei ist zu beachten, daß die Standardabweichung SD nach GAUSS (15) strenggenommen mehreren Voraussetzungen unterworfen ist. Eine davon ist die Unendlichkeit der Zahl der um einen Mittelwert streuenden Einzelwerte.

Dies ist in praxi undurchführbar. In dieser Arbeit wird der besseren Vergleichbarkeit halber trotzdem auf diese mathematisch nicht ganz exakte Darstellungsweise zurückgegriffen. Jeder Mittelwert und jede Standardabweichung ist aus je zehn Einzelwerten errechnet.

Zeit	Leber	Pankreas	Milz	Lunge	Herz
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.3219	0.1129	0.1981	0.1075
	SD (%/g)	0.0472	0.0134	0.0377	0.0121
	SD rel (%)	14.7	11.9	19.0	11.2
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2863	0.1034	0.1466	0.0837
	SD (%/g)	0.0432	0.0181	0.0264	0.0135
	SD rel (%)	15.1	17.4	18.3	16.1
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2479	0.0926	0.1244	0.0612
	SD (%/g)	0.0311	0.0138	0.0252	0.0138
	SD rel (%)	12.5	14.9	20.2	22.6
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2019	0.0857	0.0904	0.0486
	SD (%/g)	0.0290	0.0102	0.0149	0.0057
	SD rel (%)	14.9	11.8	16.5	11.6

Tabelle III

Zeit	Muskel	Nieren	Schädelknochen	Hirn	Vollblut 1 (ml)
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	14.82	0.1036	0.0174	0.3081
	SD (%/g)	1.18	0.0348	0.0062	0.0394
	SD rel (%)	7.9	46.6	35.6	12.8
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	16.69	0.1001	0.0188	0.2360
	SD (%/g)	1.94	0.0529	0.0079	0.0318
	SD rel (%)	11.5	52.8	42.0	13.5
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	14.60	0.0679	0.0139	0.1858
	SD (%/g)	1.41	0.0100	0.0031	0.0133
	SD rel (%)	9.7	14.7	22.6	7.1
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	13.41	0.0572	0.0116	0.1373
	SD (%/g)	1.72	0.0112	0.0024	0.0238
	SD rel (%)	12.8	19.5	20.9	17.3

Tabelle III a

^{99m}Tc - Rolitetracyklin (NEN)

Zeit	Leber	Pankreas	Milz	Lunge	Herz
	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.1355	0.0801	0.0758	0.131
1 h	SD (%/g)	0.0285	0.0269	0.0211	0.0208
	SD rel (%)	21.0	33.6	27.8	15.8
					19.9
	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.0925	0.0347	0.0484	0.0734
2 h	SD (%/g)	0.0143	0.0055	0.0042	0.0079
	SD rel (%)	15.5	15.9	8.7	10.8
					15.1
	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.0835	0.0264	0.0483	0.0625
4 h	SD (%/g)	0.0092	0.0048	0.0081	0.0125
	SD rel (%)	11.0	18.3	16.8	20.0
					29.1
	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.0777	0.0216	0.0448	0.0518
6 h	SD (%/g)	0.0085	0.0035	0.0095	0.0063
	SD rel (%)	11.0	16.2	21.1	12.2
					22.7

Tabelle IV

Zeit	Muskel	Nieren	Schädelknochen	Hirn	Vollblut 1 (ml)
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	10.32	0.1606	0.0173	0.1810
	SD (%/g)	1.55	0.0396	0.0011	0.0379
	SD rel (%)	14.9	24.6	6.6	20.9
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	10.11	0.0989	0.0085	0.1052
	SD (%/g)	1.12	0.0189	0.0016	0.0112
	SD rel (%)	11.0	19.1	18.9	10.6
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	9.92	0.0958	0.0083	0.0838
	SD (%/g)	1.20	0.0221	0.0023	0.0115
	SD rel (%)	12.1	23.1	27.0	13.8
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	9.05	0.1021	0.0070	0.0665
	SD (%/g)	1.36	0.0310	0.0021	0.0122
	SD rel (%)	15.1	30.4	30.0	18.3

Tabelle IV a

^{99m}Tc - Rolitetrazyklin (BEHRING)

Zeit		Leber	Pankreas	Milz	Lunge	Herz
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.3103	0.0747	0.2215	0.1759	0.0853
	SD (%/g)	0.0482	0.0126	0.0702	0.0329	0.0167
	SD rel (%)	15.5	16.8	31.7	18.7	19.6
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2914	0.0594	0.1983	0.1330	0.0603
	SD (%/g)	0.0494	0.0069	0.0508	0.0082	0.0057
	SD rel (%)	16.9	11.6	25.6	6.2	9.5
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2249	0.0392	0.1592	0.0913	0.0430
	SD (%/g)	0.0417	0.0077	0.0208	0.0244	0.0118
	SD rel (%)	18.5	19.7	13.1	24.5	27.5
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2071	0.0351	0.1657	0.0888	0.0365
	SD (%/g)	0.0357	0.0082	0.0305	0.0150	0.0062
	SD rel (%)	16.4	23.5	18.4	16.9	17.0

Tabelle V

Zeit	Muskel	Nieren	Schädelknochen	Hirn	Vollblut 1 (ml)
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	15.14	0.0714	0.0156	0.2270
	SD (%/g)	2.07	0.0237	0.0030	0.0368
	SD rel (%)	13.7	33.2	18.9	16.9
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	13.59	0.0507	0.0167	0.1683
	SD (%/g)	1.54	0.0102	0.00139	0.0113
	SD rel (%)	11.3	20.1	8.2	6.7
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	13.34	0.0426	0.0095	0.1120
	SD (%/g)	1.28	0.0180	0.0016	0.0184
	SD rel (%)	9.6	42.2	16.6	16.4
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	12.65	0.0367	0.0096	0.0954
	SD (%/g)	1.45	0.0127	0.0026	0.0170
	SD rel (%)	11.8	34.5	26.6	22.5

Tabelle V a

Zeit	Leber	Pankreas	Milz	Lunge	Herz
	$\bar{c}_0$ (‰/g)	0.3138	0.2775	0.5502	0.2683
1 h	SD (‰/g)	0.1451	0.0516	0.0952	0.0611
	SD rel (%)	46.3	18.6	17.1	25.7
	$\bar{c}_0$ (‰/g)	0.2251	0.2487	0.4533	0.2474
2 h	SD (‰/g)	0.0371	0.0441	0.0751	0.0711
	SD rel (%)	17.2	17.8	16.4	28.7
	$\bar{c}_0$ (‰/g)	0.1393	0.1637	0.3074	0.1732
4 h	SD (‰/g)	0.0285	0.0340	0.0639	0.0430
	SD rel (%)	21.2	20.8	20.8	24.8
	$\bar{c}_0$ (‰/g)	0.1103	0.1116	0.2271	0.1078
6 h	SD (‰/g)	0.0365	0.0309	0.0662	0.0307
	SD rel (%)	33.0	27.7	29.2	28.5

Tabelle VI

Zeit	Muskel	Nieren	Schädelknochen	Hirn	Vollblut 1 (ml)
1 h	$\bar{c}_0$ (‰/g)	0.8200	0.3117	0.0441	0.8042
	SD (‰/g)	0.0963	0.0606	0.0145	0.1296
	SD rel (%)	11.7	19.4	33.0	16.0
2 h	$\bar{c}_0$ (‰/g)	1.1103	0.2841	0.0363	0.6720
	SD (‰/g)	0.2165	0.0351	0.0129	0.1008
	SD rel (%)	19.5	12.3	34.2	15.0
4 h	$\bar{c}_0$ (‰/g)	1.5994	0.2242	0.0304	0.4301
	SD (‰/g)	0.2775	0.0402	0.0089	0.0840
	SD rel (%)	17.3	17.9	29.2	19.5
6 h	$\bar{c}_0$ (‰/g)	1.8177	0.1612	0.0177	0.2919
	SD (‰/g)	0.3941	0.0439	0.0069	0.0739
	SD rel (%)	21.7	27.2	38.9	25.3

Tabelle VI a

³H-Tetrazyklin • HCl

Zeit	Leber	Pankreas	Milz	Lunge	Herz
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	1.603	0.2748	0.4321	0.5891
	SD (%/g)	0.293	0.1478	0.0345	0.1850
	SD rel (%)	18.3	53.7	8.0	31.4
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.5400	0.1853	0.1656	0.1879
	SD (%/g)	0.1253	0.0269	0.0385	0.0353
	SD rel (%)	23.2	14.5	23.2	18.8
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.2776	-	-	0.0747
	SD (%/g)	0.0370	-	-	0.0070
	SD rel (%)	13.3	-	-	9.4
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.3385	0.0748	0.1326	0.2216
	SD (%/g)	0.1109	0.0249	0.0571	0.0535
	SD rel (%)	32.7	33.3	43.1	24.2
					40.0

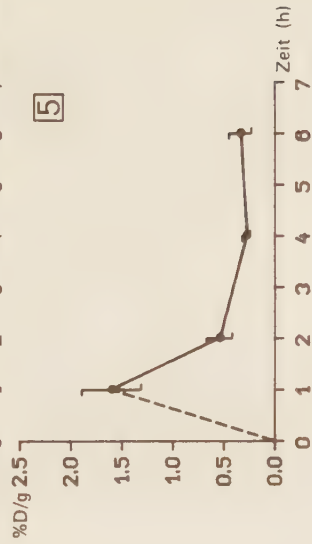
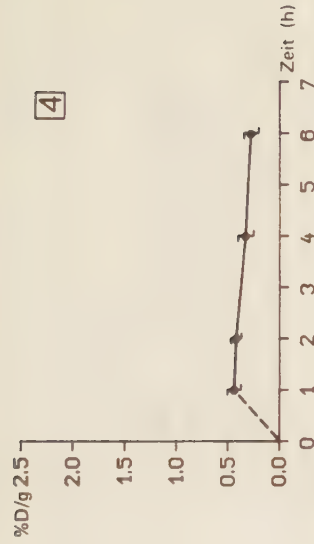
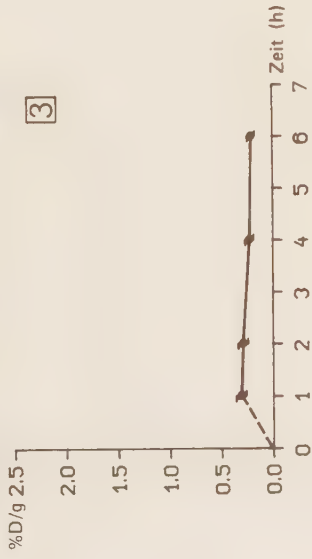
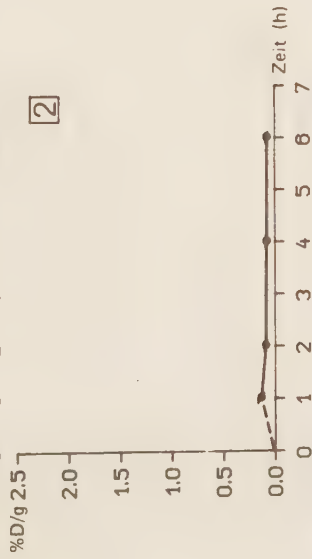
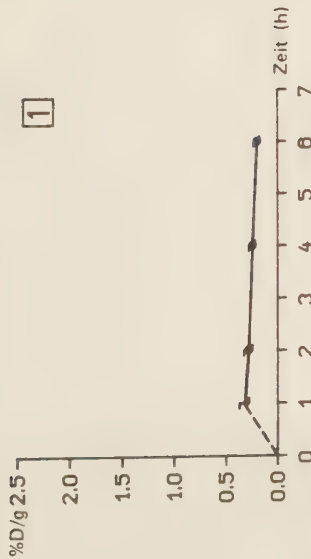
Tabelle VII

Zeit	Muskel	Nieren	Schädelknochen	Hirn	Vollblut 1 (ml)
1 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	1.8002	-	0.0346	0.0689
	SD (%/g)	0.3826	-	0.0202	0.0043
	SD rel (%)	21.2	-	58.4	6.2
2 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.9639	-	0.0163	0.0897
	SD (%/g)	0.1637	-	0.0049	0.0147
	SD rel (%)	17.0	-	30.0	16.4
4 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.3432	-	0.0141	0.0430
	SD (%/g)	0.0307	-	0.0036	0.0071
	SD rel (%)	9.0	-	25.5	16.5
6 h	$\bar{c}_0$ (%/g)	0.1747	-	0.0175	0.0174
	SD (%/g)	0.0715	-	0.0035	0.0054
	SD rel (%)	40.9	-	19.8	31.0

Tabelle VII a

5. 2. Graphiken

Die folgenden Graphiken beschreiben den zeitlichen Verlauf der Radioaktivität und damit den Verlauf der Konzentrationen der Tetrazykline bzw. des als Vergleichssubstanz benutzten Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in den einzelnen Organen bzw. im Blut der Versuchstiere. Wie in 5.3.1. ausgeführt wird, ist nur eine angenäherte Aussage über den Verlauf der Kurven zwischen 0 h und 1 h möglich. Dies wurde durch eine gestrichelte Verbindungslinie zwischen den beiden Punkten dargestellt. Die Kurven zwischen den übrigen Werten wurden durch Geraden angenähert.



Legende

1= 99m Tc - Tetrazyklin + HCl

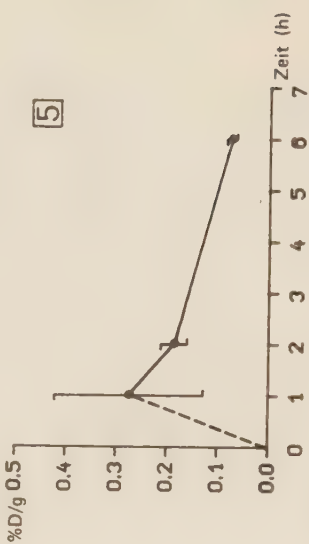
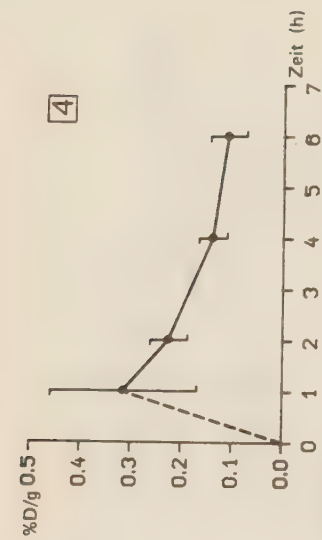
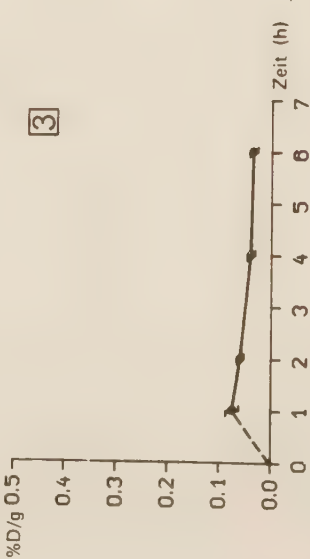
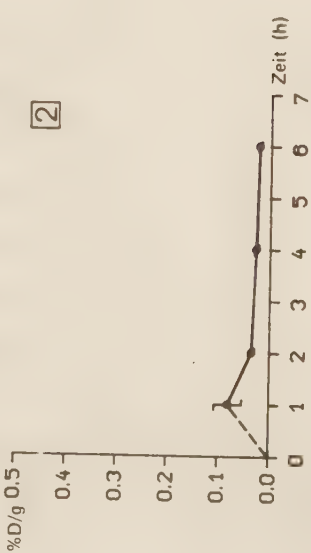
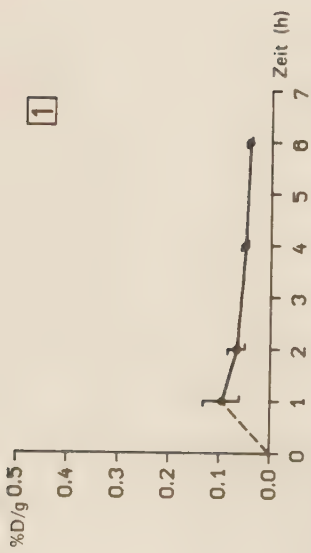
2= 99m Tc - Rolitetrazyklin + HCl (NEN)

3= 99m Tc - Rolitetrazyklin + HCl (BEHRING)

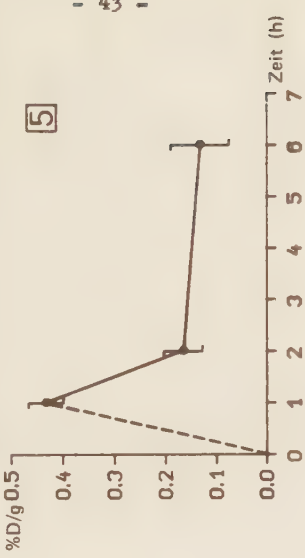
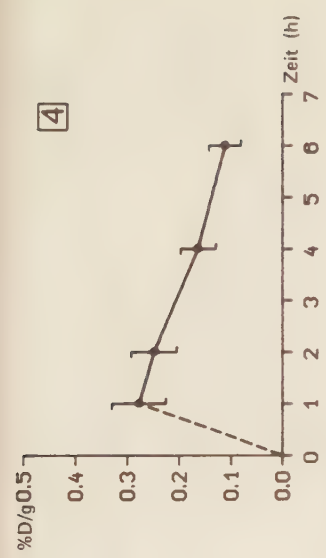
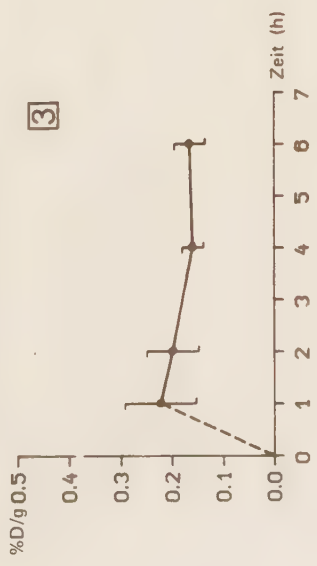
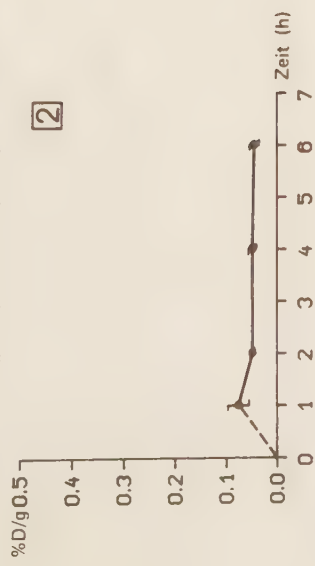
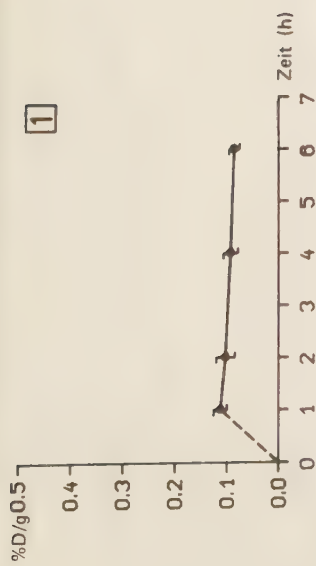
4= 99m TcO₄ -

5= 3H - Tetrazyklin

2 PANKREAS



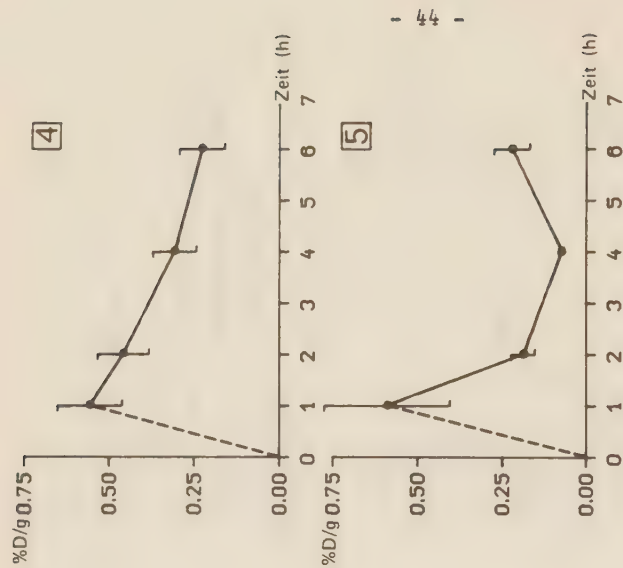
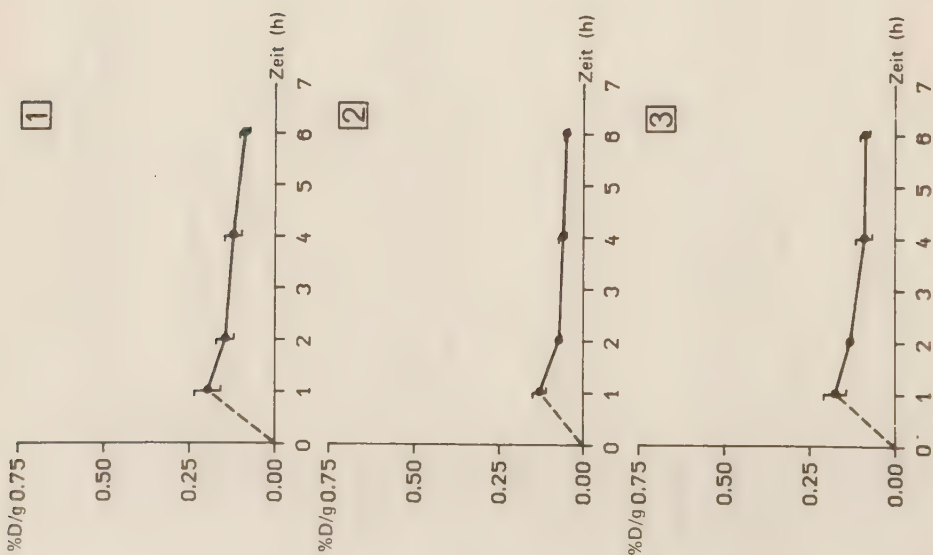
Legende	
1=	99m Tc - Tetrazyklin • HCl
2=	99m Tc - Rolitetrazyklin • HCl (NEN)
3=	99m Tc - Rolitetrazyklin • HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H - Tetrazyklin



Legende

1=	99m Tc - Tetrazyklin · HCl
2=	99m Tc - Rolitetryklin · HCl (NEN)
3=	99m Tc - Rolitetryklin · HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H - Tetrazyklin

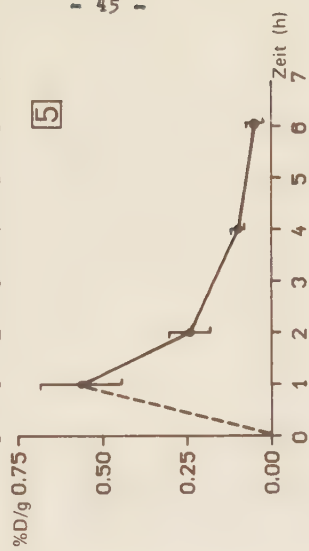
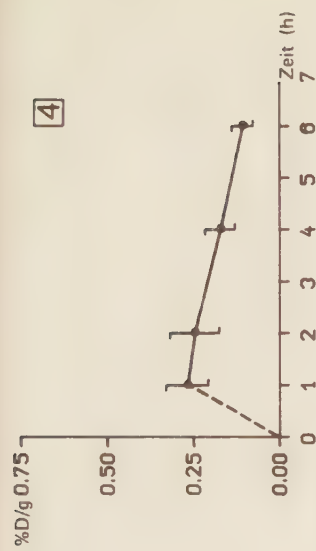
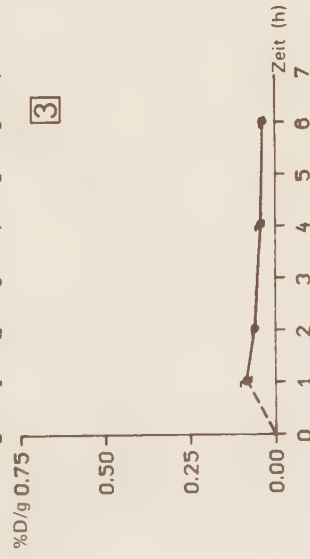
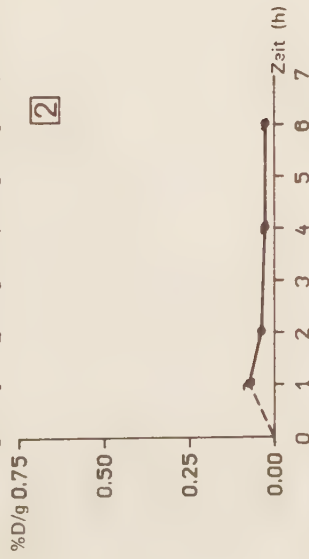
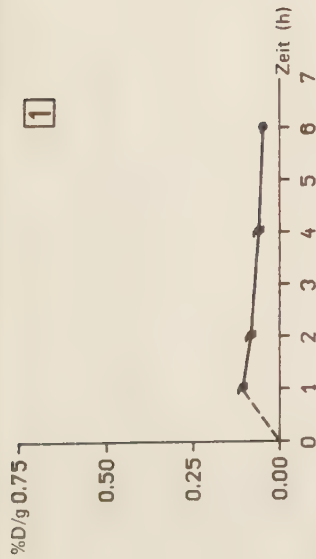
3 MILZ



Legende

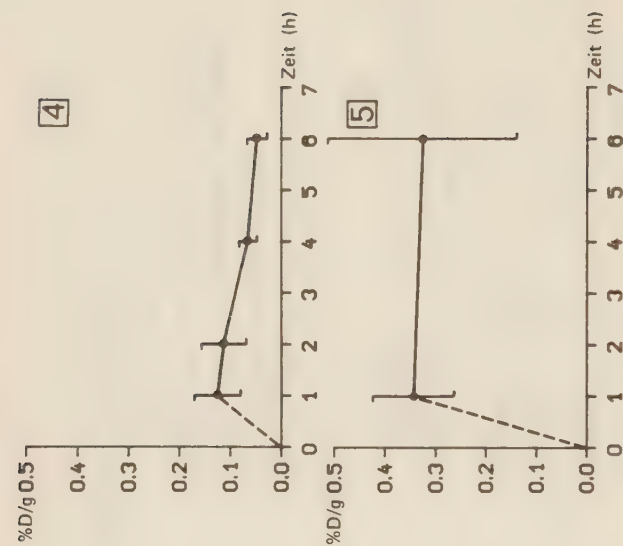
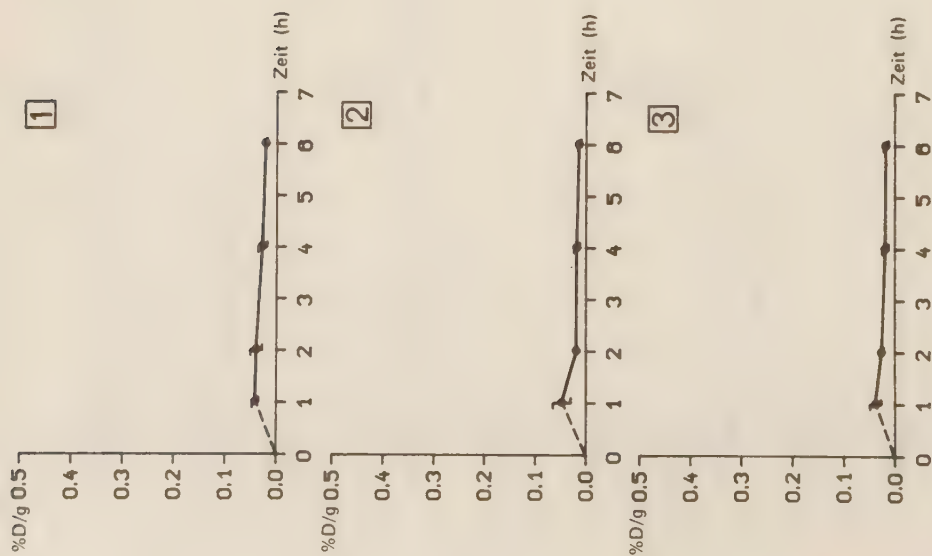
1= 99m Tc - Tetrazyklin · HCl
 2= 99m Tc - Rolitetryklin · HCl (NEN)
 3= 99m Tc - Rolitetryklin · HCl (BEHRING)
 4= 99m TcO₄ -
 5= 3H - Tetrazyklin

4 LUNGE



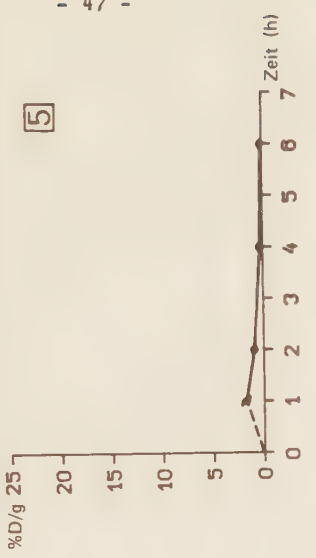
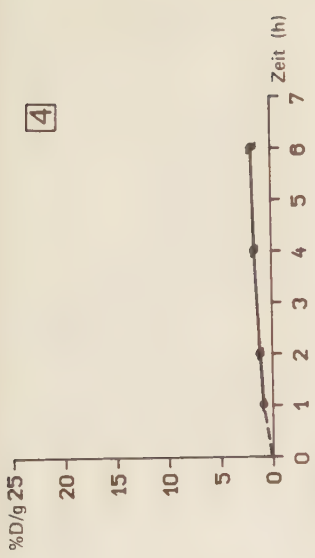
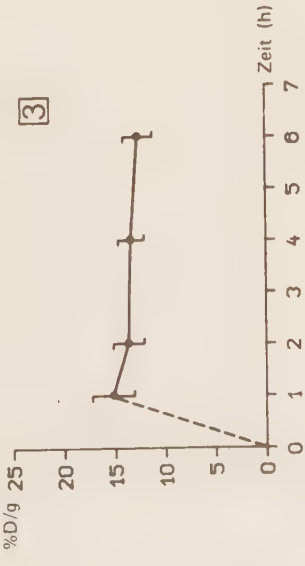
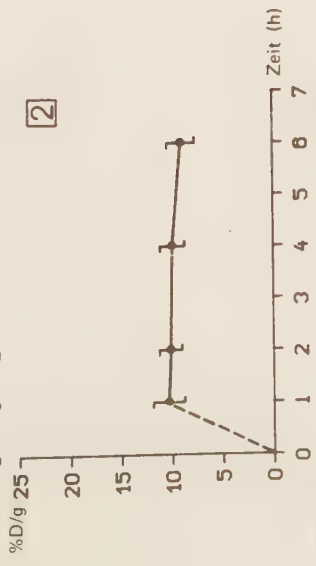
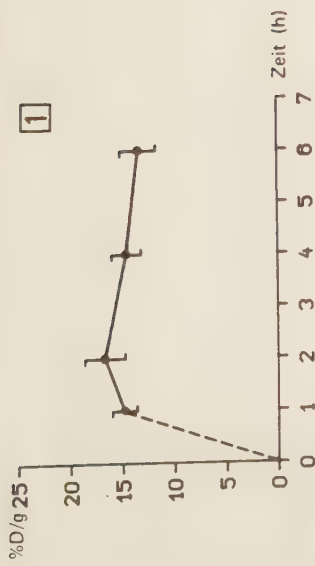
Legende	
1=	99m Tc - Tetracyclin • HCl
2=	99m Tc - Rolitetracyclin • HCl (NEN)
3=	99m Tc - Rolitetracyclin • HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H - Tetracyclin

5 HERZ



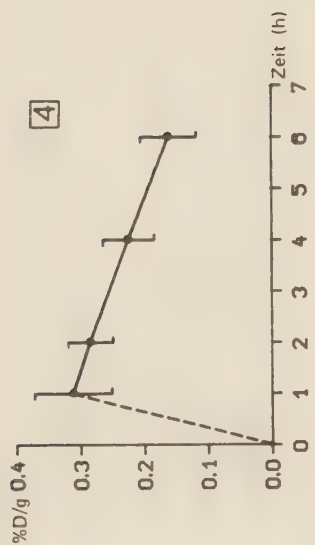
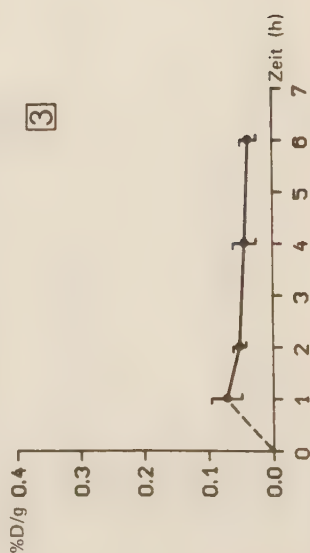
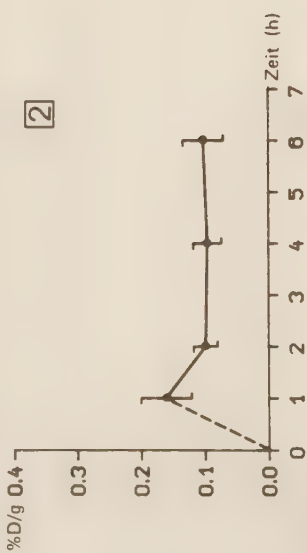
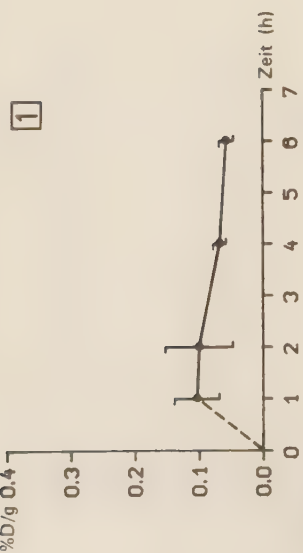
Legende	
1=	99m Tc - Tetrazyklin • HCl
2=	99m Tc - Rolitetrazyklin • HCl (NEN)
3=	99m Tc - Rolitetrazyklin • HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H - Tetrazyklin

6 MUSKEL



Legende
 1= 99m Tc - Tetrazyklin • HCl
 2= 99m Tc - Rolitetrazyklin • HCl (NEN)
 3= 99m Tc - Rolitetrazyklin • HCl (BEHRING)
 4= 99m TcO₄ -
 5= 3H - Tetrazyklin

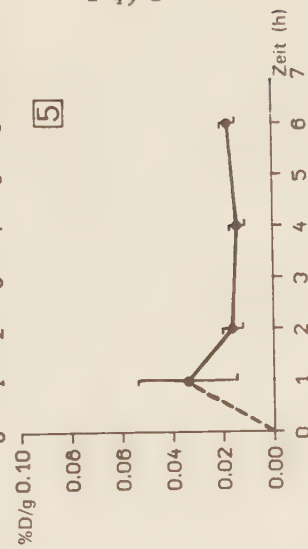
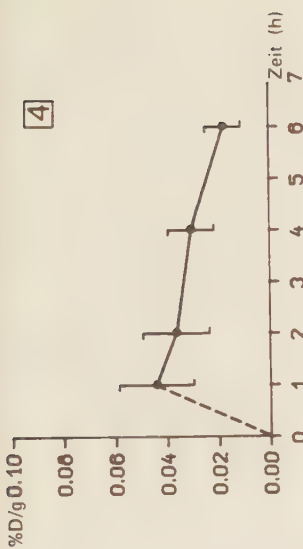
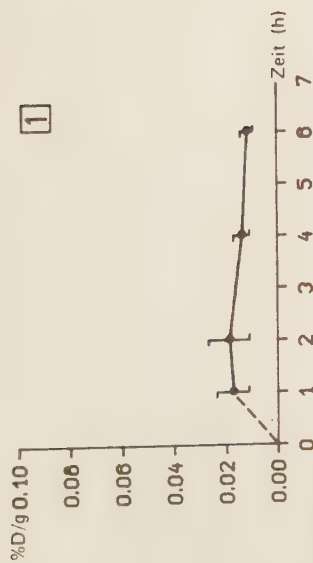
7 NIEREN



Legende

1=	99m Tc · Tetrazyklin · HCl
2=	99m Tc · Rolitetrazyklin · HCl (NEN)
3=	99m Tc · Rolitetrazyklin · HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H · Tetrazyklin

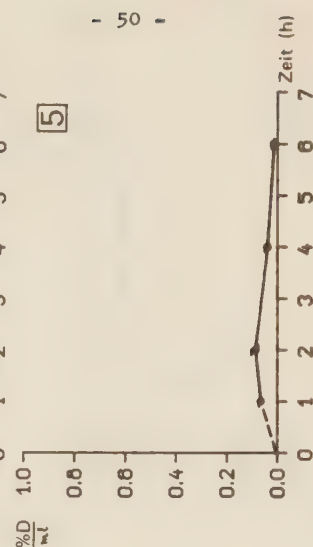
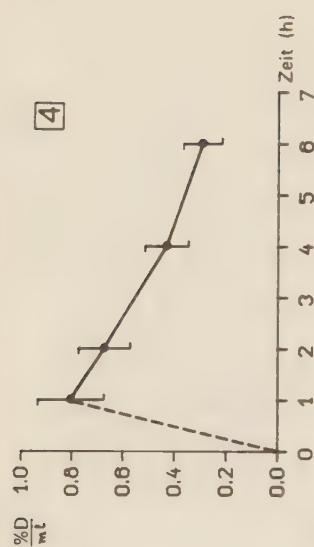
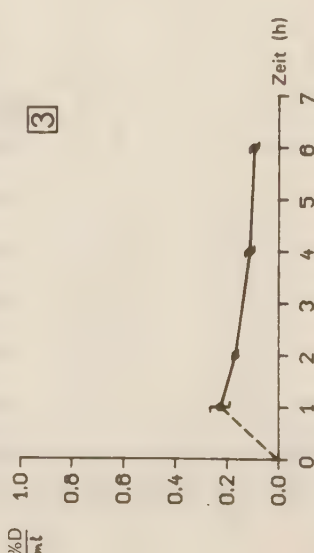
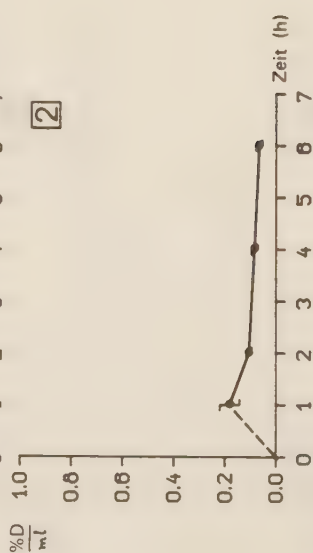
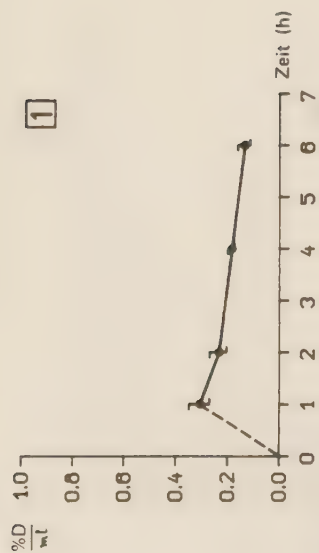
8 SCHÄDELKNOCHEN



Legende

1=	99m Tc - Tetrazyklin + HCl
2=	99m Tc - Rolitetryklin + HCl (NEN)
3=	99m Tc - Rolitetryklin + HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H - Tetrazyklin

9 HIRN



Legende	
1=	99m Tc - Tetrazyklin · HCl
2=	99m Tc - Rolitetryklin · HCl (NEN)
3=	99m Tc - Rolitetryklin · HCl (BEHRING)
4=	99m TcO ₄ -
5=	3H - Tetrazyklin

10 1ml Vollblut

5. 3. Mathematische Grundlagen der Kinetik

5. 3. 1. Die Kinetik nullter und erster Ordnung

Bevor auf die Deutung der Meßdaten im einzelnen eingegangen wird, soll eine kurze Einführung in die kinetischen Grundlagen der Invasion in biologische Systeme und der Evasion aus denselben gegeben werden.

Generell läßt sich sagen, daß die Invasion wie die Evasion in den seltensten Fällen einer Kinetik nullter Ordnung, die definiert wird durch

$$(5.1) \quad \frac{dc(t)}{dt} = k_0$$

gehorschen (13).

Hierin sind

$c(t)$ - die Konzentration des Pharmakon als
Variable der Zeit t

t - die Zeit

k_0 - die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante
(Index " 0 " , da nullte Ordnung)

Ausnahmen bezüglich der Invasion findet man bei der peroralen Verabreichung von Pharmaka, wenn die Aufnahme aus dem Darmlumen ein aktiver Transportprozess und dieser der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, sowie näherungsweise bei peroral zugeführten Retardpräparaten.

Bei der Evasion ist die Kinetik nullter Ordnung ein sehr seltener Vorgang. Eine der wenigen Ausnahmen ist der Abbau des Aethylalkohols.

Im folgenden wird deshalb darauf verzichtet, die Kinetik

nullter Ordnung ausführlicher darzustellen.

Die meisten Prozesse hingegen, nicht nur Invasion und Evasion sondern auch chemische und biochemische Reaktionen im tierischen wie menschlichen Organismus, gehorchen einer Kinetik erster oder pseudoerster Ordnung (letztere ist eigentlich eine Kinetik zweiter Ordnung; bei ihr ist ein Reaktionspartner im Überschuß, so daß man sie mathematisch wie eine Kinetik erster Ordnung behandeln kann).

Eine Kinetik erster Ordnung - wie sie z.B. bei der Evasion eines Pharmakon aus einem Körperkompartiment oder bei der irreversiblen Umwandlung in ein anderes auftritt - wird mathematisch durch folgende Differentialgleichung beschrieben

$$(5.2) \quad - \frac{dc(t)}{dt} = k_1 c(t)$$

worin

k_1 - die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für die Kinetik 1. Ordnung (Index " 1 ", da 1. Ordnung)

darstellt.

Durch Umformung und Integration dieser Gleichung in den Grenzen c_0 bei $t = 0$ und c bei $t=t$ erhalten wir die folgende analytische Lösung

$$(5.3) \quad c(t) = c_0 e^{-k_1 t}$$

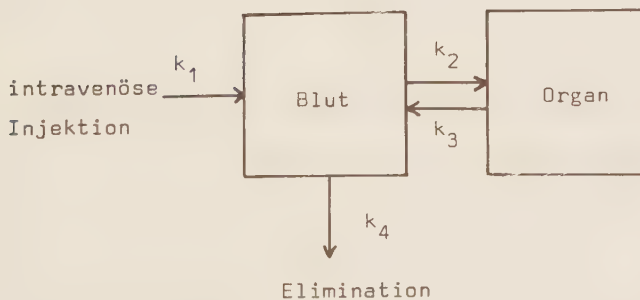
Darin ist c_0 - die Anfangskonzentration des Pharmakon zum Zeitpunkt $t=0$.

Diese e - Funktion beschreibt den Abfall der Konzentration c als Funktion der Zeit t , wenn wir von einer Anfangskonzentration des Pharmakon c_0 ausgehen.

Bei halblogarithmischer Auftragung $\log c(t)/t$ ist diese Gleichung als Gerade graphisch darstellbar. Der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate ergibt den Wert für die Anfangskonzentration c_0 .

5. 3. 2. Das verwendete Modell

Zur Darstellung der zu besprechenden kinetischen Probleme benutzen wir das folgende vereinfachte Körpermodell:



Dabei seien in den Invasionskonstanten k_1 und k_2 auch die Verteilungskonstanten enthalten und in den Evasionskonstanten k_3 und k_4 sämtliche Konstanten der Evasion, e.g. die der Biotransformation, Verteilung und Elimination.

5. 3. 3. Die Kinetik der Invasion und Evasion in das bzw. aus dem Blut

Im folgenden wollen wir nun versuchen, die zeitliche Abhängigkeit der Konzentration von Pharmaka im Blut

$$(5.4) \quad c_B = c_B(t)$$

genauer zu beschreiben.

Zunächst ergibt sich mit den Konstanten aus 5.3.2 folgende Bilanz, dargestellt in Form einer Differentialgleichung:

$$(5.5) \quad \frac{dc_B(t)}{dt} = k_1 c_A(t) - k_4 c_B(t) - k_2 c_B(t) + k_3 c_O(t)$$

Diese Gleichung kann man als Summe von vier Differentialgleichungen auffassen. Mathematisch - analytisch läßt sie sich nicht lösen.

Im Term $k_1 c_A(t)$ sind die Invasion und die Verteilung des Pharmakon ins bzw. im Blut enthalten.

Die intravenöse Injektion der Tiere ist von kurzer Dauer verglichen mit der Dauer der Verteilung im Organismus der Tiere. Somit dürfte die Länge der Verteilung des Pharmakon im Blut für den Term $k_1 c_A$ der geschwindigkeitsbestimmende Faktor sein.

Diese Verteilung wiederum dürfte nun sehr viel weniger Zeit in Anspruch nehmen als die Invasion der Pharmaka in den Intrazellulärraum bzw. das Interstitium der Organe.

Einen Anhaltspunkt für diese Überlegung liefert uns die Betrachtung folgender Kreislaufzeiten beim Menschen (14):

Arm - Ohr - Erscheinungszeit	8 - 12 sec
Lungen - Ohr - "	3 - 5 sec
Arm - Lungen - "	5 - 7 sec
mittlere Arm - Ohr - Zeit	14 - 16 sec

Selbst wenn wir die obigen Kreislaufzeiten des Menschen als gegeben für die untersuchten Tiere betrachteten - in realiter dürften die Kreislaufzeiten der Ratte kleiner sein, da ja bei dieser Spezies die vom Blut zurückzulegen- den Entfernungen wegen der geringeren Körpergröße viel kleiner sind - selbst wenn wir also die obigen Kreislaufzeiten zugrunde legten, dürfte in unseren mathematischen Betrachtungen der Term $k_1 c_A$ für kleine t bestimmend für den Verlauf der aus Gleichung (5.5) gewinnbaren Kurve sein. Wir erhalten zunächst eine sehr starke Aufsättigung des Blutes mit dem applizierten Pharmakon, so daß wir im Grenzfalle

$$(5.6) \quad k_1 \gg k_2, k_3, k_4$$

davon ausgehen können, daß sich zunächst die Konzentration des applizierten Pharmakon sehr schnell der maximal möglichen Konzentration

$$(5.7) \quad c_{B,0} = c_A \frac{V_A}{V_B}$$

mit V_A - Volumen der injizierten Flüssigkeit
und V_B - Gesamt - Blutvolumen

asymptotisch nähert.

Wir verwenden den zusätzlichen Index "o", um zu kennzeichnen, daß diese Konzentration sehr bald nach der Injektion, i.e. jeweils nur wenig nach dem Zeitpunkt 0 h unserer Versuchsreihen, auftritt.

Näherungsweise können wir dann davon ausgehen, daß wir eine bei $c_{B,0}$ beginnende, exponentiell nach unten abfallende Kurve erhalten. Für den Abfall der Kurve sind die Glieder

$$-k_4 c_B$$

$$-k_2 c_B$$

$$+k_3 c_0$$

der Gleichung (5.5) bestimmend. Inwiefern die oben gemachten Abschätzungen zutreffen, ließe sich nur mit Hilfe weiterer experimenteller Daten im Zeitraum zwischen 0 h - dem Zeitpunkt der Injektion des jeweiligen Pharmakon - und 1 h - dem ersten Meßpunkt - überprüfen.

Im Rahmen dieser Arbeit ist somit eine exakte Aussage über den Verlauf der Kurven in diesem Zeitraum nicht möglich. Dies wurde durch den gestrichelten Verlauf der Verbindungslinien zwischen Ursprung und den jeweilig ersten Meßwerten in den Graphiken 2 - 11 gekennzeichnet. Zwischen den übrigen Meßpunkten wurden die Kurven durch Verbindungsgeraden angenähert.

5. 3. 4. Konzentrationsverläufe im Blut

Wie in 5.3.1. dargestellt wurde, lassen sich bei halb-logarithmischer Auftragung e-Funktionen graphisch als Geraden darstellen.

Da man ja Gleichung (5.5) als Summe mehrerer Differentialgleichungen auffassen kann, ließe sich eine hypothetische Lösung als Kombination von mehreren e-Funktionen denken. Deshalb erwarten wir bei halb-logarithmischer Auftragung der verschiedenen Pharmakakonzentrationen des Blutes über der Zeit durch Geraden zu beschreibende Kurvenverläufe.

Wie nun aus den Graphiken (12) bis (15) ersichtlich ist, liegen die experimentell ermittelten Daten bei halb-logarithmischer Auftragung durchaus auf Geraden.

Lediglich das ^3H - Tetrazyklin $\cdot \text{HCl}$ macht hier eine Ausnahme - siehe Graphik (16) - , ein abweichendes Verhalten, was auch in den anderen Organen teilweise deutlich zu Tage tritt.

Die oben gemachten Überlegungen über die Kinetik der Invasion und Evasion vorausgesetzt, besonders was die Zeiten der Injektion, Verteilung und Invasion in die Organe anbelangt, lassen sich die Werte für die kurz nach der Injektion der Pharmaka wirksamen Konzentrationen $c_{B,0}$ ermitteln.

Wir verwenden das am Ende von 5.11. angegebene Verfahren:

Die Schnittpunkte der Geraden in den Graphiken (12)

bis (15) mit den zugehörigen Ordinaten liefern uns die entsprechenden Konzentrationen $c_{B,0}$.

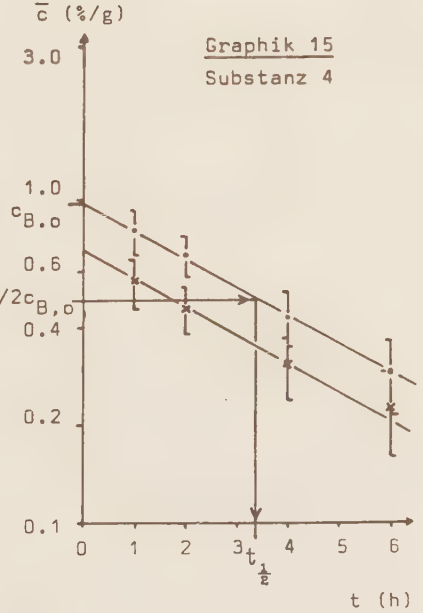
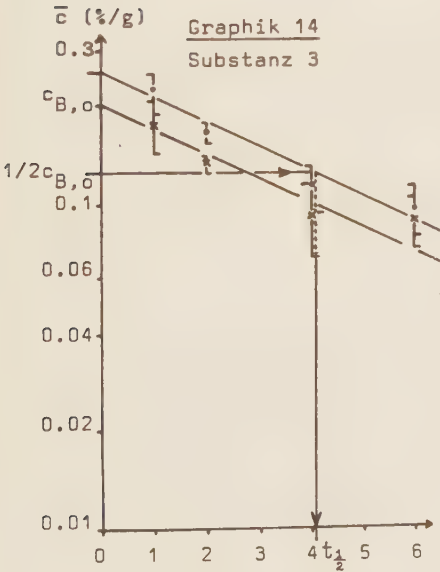
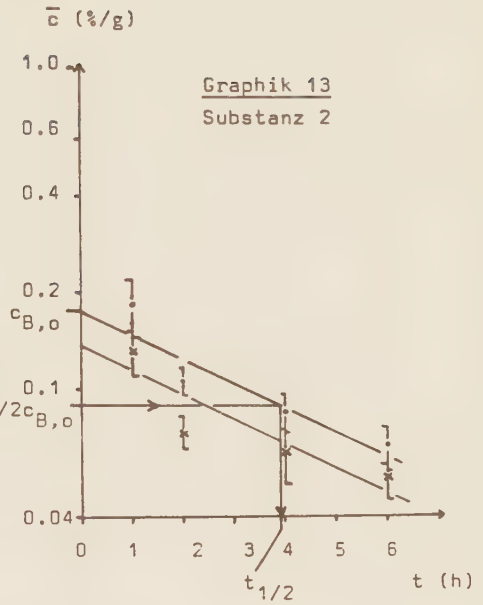
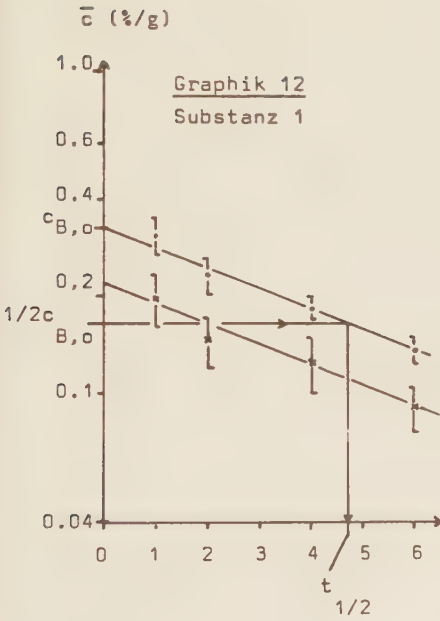
Durch einfache graphische Auswertung lassen sich die Halbwertszeiten der entsprechenden Pharmaka im Blut bestimmen.

Substanz	$c_{B,0}$ (%/g)	$t_{1/2}$
1	0.330	4 h 42'
2	0.176	3 h 57'
3	0.257	4 h 03'
4	0.989	3 h 21'

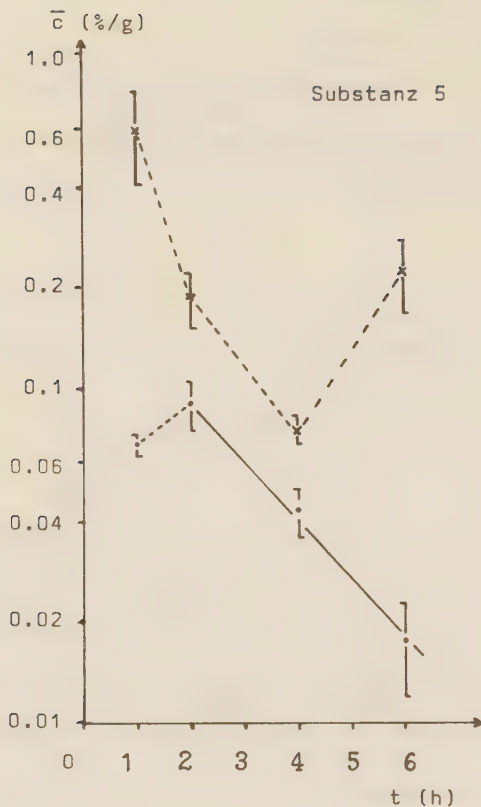
Bei dem ^3H - markierten Tetrazyklin war eine graphische Bestimmung der Anfangskonzentration wie auch der zugehörigen Halbwertszeit nicht möglich, da die Meßpunkte nicht alle auf einer Geraden lagen, das Pharmakon mithin nicht unseren oben gemachten theoretischen Überlegungen folgte. Abgesehen davon lassen sich folgende Aussagen treffen:

Das Tc - Tetrazyklin erreicht eine höhere Konzentration im Blut als die Rolitetrazykline. Von den Rolitetrazyklinen weist seinerseits das nach dem Behring-Verfahren markierte eine höhere Konzentration über den ganzen Kurvenverlauf auf. Die Konzentrationen der Rolitetrazykline zeigen bei halb-logarithmischer Auftragung nahezu parallele Geraden.

Das stark geladene und damit hydrophile TcO_4^- erreicht, wahrscheinlich aufgrund dieser seiner chemischen Eigenschaft, weit höhere Konzentrationen im Blut als die anderen Pharmaka.



Legende siehe nächste Seite



Legende betr. Substanzen siehe Seite 63

$\bar{c}_B$
 $\downarrow$
 $\downarrow$ - Konzentration der entsprechenden Substanz mit Standardabweichung in % der applizierten Dosis pro ml. Vollblut

$\bar{c}_L$
 $\downarrow$
 $\downarrow$ - Konzentration der entsprechenden Substanz mit Standardabweichung in % der applizierten Dosis pro g Lungengewebe

$c_{B,0}$ - berechnete Konzentration der entsprechenden Substanz bei $t=0$ Vollblut

5. 3. 5. Konzentrationsverläufe im Lungengewebe

Parallel zu den Konzentrationsverläufen im Vollblut stellen sich dieselben im Lungengewebe dar. Diese Parallelität dürfte auf die bezüglich der Tetrazykline und des Pertech-
netats fehlende Ausscheidungs- und Metabolisierungsfähig-
keit zurückzuführen sein, noch mehr aber -so unsere Ver-
mutung- auf den hohen Blutgehalt dieses Organs.

Nach K. Oeff (16) hat die Lunge unter den von diesem be-
trachteten fünfzehn großen Organen mit durchschnittlich
 0.43 ± 0.17 ml Blut/g Organ den höchsten Blutgehalt.
Es lag deshalb nahe, den auf das im Lungengewebe enthal-
tene Blut zurückgehenden Dosisanteil der ursprünglich
applizierten Gesamtdosis (%/g) zu berechnen. Dies ist
im folgenden mit dem Mittelwert 0.43 ml/g und dem oberen
Wert 0.60 ml/g geschehen.

Zeit (h)	$\bar{c}_D$ (%/g) bei			
	Substanz 1	Substanz 2	Substanz 3	Substanz 4
1	0.132	0.078	0.098	0.346
2	0.102	0.045	0.072	0.289
4	0.080	0.036	0.048	0.184
6	0.059	0.029	0.041	0.125

Wenn man diese Werte mit den Werten $\bar{c}_D$ aus den Tabellen
III - VI / pp. 30 - 33 vergleicht, so erkennt man, daß
unter Zugrundelegung des Blutgehaltes von 0.43 ml/g Lun-
gengewebe immer ca. 55 - 70 % der Aktivität auf die im Blut
enthaltenen Tc-Tetrazykline bzw. das Pertechnetat zurückgeht.

Das ^3H - Tetrazyklin bildet auch hier ein von den anderen Tetrazyklinen abweichendes Verhalten. Nicht nur, daß das ^3H - Tetrazyklin zunächst weit über die Blutkonzentration ansteigt, mithin gespeichert wird, es erreicht bei 4 h ein Minimum und steigt dann erneut auf das ca. dreifache des 4 h - Wertes an, ein Befund, der sich wenn überhaupt im Rahmen dieser Arbeit als erneute Speicherung des aus anderen Organen rückflutenden ^3H - Tetrazyklin deuten ließe.

Auch ist im Lungengewebe eine hohe Konzentration an TcO_4^- sowie ein - bei halblogarithmischer Auftragung - zur Blutkonzentration paralleler Konzentrationsverlauf festzustellen. Dies dürfte wie bei den Tetrazyklinen (Ausnahme ^3H - Tetrazyklin) auf den relativ hohen Blutgehalt dieses Organs zurückzuführen sein.

5. 3. 6. Die Kinetik der Invasion in ein und Evasion aus einem Organ

Zunächst muß auf eine für die Betrachtung der Konzentrationsverläufe von Pharmaka in bestimmten Kompartimenten des Körpers - i.e. Organen, Hohlräumen, Geweben - wichtige Tatsache hingewiesen werden, und zwar die Tatsache, daß bestimmend für die zu erwartenden Konzentrationsverläufe zwei Transportmechanismen sind:

- a) der An- und Abtransport durch das strömende Blut zu dem bzw. von dem zu untersuchenden Kompartiment weg, auch mit dem Begriff " Konvektion " oder " konvektiver Transport " belegt
- b) der An- und Abtransport durch aktive und passive Transportmechanismen von strömenden Blut in das bzw. aus dem zu untersuchenden Kompartiment

Der erste Transportterm entzieht sich in biologischen Systemen, e.g. den menschlichen wie auch tierischen Organismen, weitgehend der mathematischen Beschreibung. Der Grund hierfür ist in der sehr unterschiedlichen und von vielen biologischen Parametern - e.g. hormonelle Einflüsse, Einflüsse des Stoffwechsels, Einflüsse der körperlichen Beanspruchung etc. etc. - variierten Durchblutung der einzelnen Kompartimente zu suchen.

Den zweiten Transportterm, der die Invasion in das und die Evasion aus dem Organ beschreibt, diskutieren wir weiter unten.

Im Rahmen dieser Arbeit ist nun eine Aufteilung des An- und Abtransportes markierter Pharmaka in ein bzw. aus einem Organ in einen In-/Evasionsterm und einen Konvektionsterm nicht exakt möglich.

Dennoch lässt sich bis zum gewissen Grade eine Aufteilung herstellen in

vorwiegend konvektionsbetont
und vorwiegend in-/evasionsbetonte
Organe.

Zur Definition der konvektionsbetonten Organe

Ein bezüglich eines Pharmakons konvektionsbetontes Organ sei ein Organ, was über keine Anreicherungs-kapazität in Bezug auf dieses Pharmakon verfügt, des-gleichen über keine Metabolisierungs- oder Aus-scheidungskapazität. Das in diesem Organ gefundene Pharmakon ist somit vorwiegend in dem das Organ durchströmende Blut lokalisiert.

Ein solches Organ wird aufgrund der fehlenden Anreicherungs-
eigenschaften bezüglich seiner Pharmakon - Konzentration
einen dem Blute parallel laufenden Konzentrationsverlauf
aufweisen. Dies wird bei halblogarithmischer Auftragung
der Konzentrationsverläufe des Blutes und des entsprechen-
den Organs gut sichtbar.

Ein Organ, was diese Forderung erfüllt (Ausnahme ³H-Tetrazyklin), ist die Lunge. Sie wurde aus diesem Grunde im Zusammenhang mit dem Blut besprochen.

Zur Definition der in/evasionsbetonten Organe

Ein in/evasionsbetontes Organ sei ein Organ, was Pharmaka zu speichern, metabolisieren oder Auszuscheiden im Stande ist. Dies setzt eine Invasion des Pharmakon in den Intrazellulärraum bzw. das Interstitium des Organs voraus.

Ein solches Organ wird nicht dem Konzentrationsverlauf des Blutes folgen. In Zweifelsfällen liefert uns dies eine Möglichkeit, in/evasionsbetonte Organe von konvektionsbetonten abzugrenzen, und zwar wieder durch halblogarithmischer Auftragung der Blutkonzentrationswerte und der Konzentrationswerte des Untersuchten Organs: nicht - parallele Konzentrationsverläufe zeigen ein in/evasionsbetontes Organ an.

Um diesem Negativkriterium ein Positivkriterium zur Seite zu stellen, wollen wir uns im folgenden kurz mit der Kinetik der Invasion des Pharmakons aus dem Blut in das Organ bzw. der Evasion aus dem Organ ins Blut beschäftigen.

Als Bilanz der Invasion in das bzw. der Evasion aus dem Organ läßt sich folgende Differentialgleichung aufstellen:

$$(5.8) \quad \frac{dc_0(t)}{dt} = k_2 c_B(t) - k_3 c_0(t)$$

Die Diskussion dieser Differentialgleichung zeigt uns drei mögliche Stadien auf

a) Das Invasionsstadium

Hier ist

$$k_2 c_B(t) > k_3 c_0(t) \quad ,$$

was nichts anderes heißt, als daß die Invasion

größer als die Evasion ist, die Konzentration im Organ ist im Steigen begriffen.

Es ist nämlich

$$\frac{dc_0(t)}{dt} > 0$$

b) Das Gipfelstadium

Hier ist

$$k_2 c_B(t) = k_3 c_0(t)$$

oder aber die Invasion gleich der Evasion.

Es gilt

$$\frac{dc_0(t)}{dt} = 0 ,$$

die Konzentration des Pharmakon im Organ hat sein Maximum erreicht.

c) Das Evasionsstadium

Hier ist

$$k_2 c_B(t) < k_3 c_0(t) ,$$

in anderen Worten, die Evasion überwiegt zu diesem Zeitpunkt.

Es gilt

$$\frac{dc_0(t)}{dt} < 0$$

die Pharmakonzentration im Organ sinkt wieder.

Das oben gesagte liefert uns nun ein Kriterium zur Abgrenzung diffusionsbetonter von den konvektionsbetonten Organen unter Zuhilfenahme der von uns experimentell ermittelten Daten bzw. den daraus erarbeiteten Kurven. Da wir für $c_B(t)$ einen exponentiellen Abfall erwarten, sind Organe, die diesen Abfall der Konzentration nicht oder nur wenig folgen oder die sogar einen Konzentrationsanstieg erkennen lassen - sich mithin noch im Gipfelstadium oder sogar Invasionsstadium befinden - als diffusionsbetonte Organe anzusehen.

Die Differenz der beiden Konzentrationen

$$\Delta c = c_0 - c_B$$

liefert uns ein Maß für die Höhe der Pharmakonanreicherung bzw. -metabolisierung oder Ausscheidung des Pharmakon aus dem Blut. Besonders bei großen Konzentrationsunterschieden ist dieses Verfahren sinnvoll.

$\Delta c = 0$ sagt hier aus, daß das untersuchte Organ die gleiche Konzentration hat, wie das Blut,

$\Delta c < 0$ bedeutet, das Organ enthält weniger Pharmakon

$\Delta c > 0$ es enthält mehr Pharmakon als das Blut

Bei kleineren Konzentrationsunterschieden hingegen erscheint eine Quotientenbildung sinnvoller zu

$c_0/c_B < 1$ heißt, das Organ enthält weniger

$c_0/c_B = 1$ das Organ enthält genauso viel

und $c_0/c_B > 1$ das Organ enthält mehr Pharmakon als das Blut.

Im folgenden nun in tabellarisch - schematischer Form die Differenzen $c = c_0 - c_B$ (%/g)

Dazu die folgende Legende :

$c = c_0 - c_B$ (%/g) dargestellt als

- 0.3	bis	-1.0	--
- 0.1	bis	-0.3	-
	±	0.1	0
0.1	bis	0.3	+
0.3	bis	1.0	++
1.0	bis	3.0	+++
3.0	bis	10.0	++++
10.0	und größer		+++++

In den nun folgenden Tabellen benutzen wir die gleiche Legende wie in den Graphiken 2 - 11 :

Substanz	1	-	^{99m}Tc - Tetrazyklin • HCl
Substanz	2	-	^{99m}Tc - Rolitetrazyklin • HCl
			(NEN)
Substanz	3	-	^{99m}Tc - Rolitetrazyklin • HCl
			(Behring)
Substanz	4	-	$^{99m}\text{TcO}_4$ -
Substanz	5	-	^3H - Tetrazyklin

Tabelle VIII

Organ	Substanz	Zeit			
		1 h	2 h	4 h	6 h
Leber	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	+	+	+
	4	--	-	-	0
	5	+++	++	+	++
Pankreas	1	-	-	-	0
	2	-	0	0	0
	3	-	-	0	0
	4	--	--	-	-
	5	+	0	/	0
Milz	1	-	-	0	0
	2	-	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	--	--	-	-
	5	+	0	/	+
Lunge	1	-	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	-	-	-	0
	5	++	0	0	+
Herz	1	-	-	-	0
	2	-	0	0	0
	3	-	-	0	0
	4	--	--	-	-
	5	++	+	0	0

Tabelle IX

Organ	Substanz	Zeit			
		1 h	2 h	4 h	6 h
Muskel	1	-	-	-	-
	2	-	0	0	0
	3	-	-	0	0
	4	--	--	--	-
	5	+	/	/	+
Nieren	1	+++++	+++++	+++++	+++++
	2	+++++	+++++	++++	++++
	3	+++++	+++++	+++++	+++++
	4	0	++	+++	+++
	5	+++	++	++	+
Schädel- knochen	1	-	-	-	0
	2	0	0	0	0
	3	-	-	0	0
	4	--	--	-	-
	5	/	/	/	/
Hirn	1	-	-	0	0
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	0
	4	--	--	--	-
	5	0	0	0	0

Als nächstes nun tabellarisch die Quotienten c_0/c_B .

Tabelle X

Organ	Substanz	Zeit			
		1 h	2 h	4 h	6 h
Leber	1	1.0448	1.2131	1.3342	1.4705
	2	0.7486	0.8788	0.9964	1.1677
	3	1.3674	1.7314	2.0080	2.7467
	4	0.5429	0.6232	0.7642	0.9479
	5.	23.2521	6.0201	6.4618	19.4540
Pankreas	1	0.3116	0.2847	0.2756	0.3168
	2	0.4425	0.3298	0.3150	0.3248
	3	0.3293	0.3529	0.3500	0.4655
	4	0.3902	0.3350	0.3239	0.3779
	5	3.9861	2.0658	-	4.2989
Milz	1	0.3664	0.4381	0.4984	0.6242
	2	0.4188	0.4601	0.5764	0.6737
	3	0.9758	1.1783	1.4214	2.1976
	4	0.3451	0.3701	0.3806	0.3823
	5	6.2678	1.8462	-	7.6207
Lunge	1	0.6430	0.6212	0.6695	0.6584
	2	0.7254	0.6977	0.7458	0.7789
	3	0.7749	0.7903	0.8152	1.1778
	4	0.6916	0.6820	0.7147	0.7780
	5	8.5451	2.0948	1.7391	12.7356
Herz	1	0.3489	0.3547	0.3294	0.3540
	2	0.4138	0.3698	0.3389	0.4090
	3	0.3758	0.3583	0.3839	0.4841
	4	0.3336	0.3682	0.4027	0.3693
	5	8.1854	2.7001	2.3464	2.9598

Tabelle XI

Organ	Substanz	Zeit			
		1 h	2 h	4 h	6 h
Muskel	1	0.1337	0.1669	0.1474	0.1559
	2	0.2602	0.1740	0.2124	0.2075
	3	0.1634	0.1474	0.1625	0.2255
	4	0.1553	0.1674	0.1514	0.1638
	5	4.6852	-	-	14.4253
Nieren	1	48.089	70.716	78.555	97.684
	2	57.022	96.141	118.425	136.150
	3	66.678	80.772	119.063	167.752
	4	1.020	1.652	3.719	6.227
	5	26.113	10.746	7.989	10.040
Schädel- knochen	1	0.3363	0.4242	0.3654	0.4166
	2	0.8873	0.9401	1.1432	1.5353
	3	0.3145	0.3012	0.3804	0.4867
	4	0.3876	0.4228	0.5213	0.5522
	5	-	-	-	-
Hirn	1	0.0565	0.0797	0.0748	0.0851
	2	0.0956	0.0899	0.0994	0.1054
	3	0.0687	0.0995	0.0848	0.1273
	4	0.0548	0.0540	0.0707	0.0606
	5	0.5019	0.1817	0.3287	1.0057

Im folgenden wird nun in tabellarischer Form eine Zuordnung der einzelnen Organe nach in/evasionsbetont und konvektionsbetont durchgeführt.

Mithin liefert uns diese Aufstellung eine Übersicht, welches der untersuchten Organe welches untersuchte Pharmakon anzureichern in der Lage ist, und welche Organe dies nicht vermögen. Die Ergebnisse der Tabellen X und XI sind, soweit sie für die Entscheidung konvektionsbetont - in/evasionsbetont von Bedeutung waren, nochmals schematisch dargestellt.

Dabei wurde für den Quotienten c_0/c_B folgende Symbolik gewählt:

c_0/c_B		gekennzeichnet als	
0.3	-	1	(+?)
1	-	1.5	(+)
1.5	-	3	+
3	-	10	++
10	-	30	+++
30	-	100	++++
> 100			+++++

Organ	Substanz	in/evasionsbetont	Begründung	konvektionsbetont	Begründung
Leber	1	(+)	a) $c_L > c_B$ b) $\frac{\Delta c_L}{\Delta t} < \frac{\Delta c_B}{\Delta t}$	-	-
	2	(+ ?), (+)	$\frac{1}{h} c_L < c_B$ $\frac{6}{h} c_L > c_B$	-	-
	3	(+) , +	$c_L > c_B$ Anreicherung $c_{\max} (6 h) =$ $0.13 \text{ \% / g}$	-	-
	4	(+ ?)	$\frac{1}{h} c_L < c_B$ $\frac{6}{h} c_L \approx c_B$ kein paralleler Abfall von c_L zu c_B	-	-
	5	++ bis +++	$c_L > c_B$ deutliche Anreicherung $c_{\max} (1 h) = 1.5 \text{ \% / g}$	-	-

Tabelle XII

Organ	Substanz	in/evasionsbetont	Begründung	konvektionsbetont	Begründung
Pankreas	1	-	-	+	a) $c_p < c_B$ b) paralleler Abfall
	3	-	-	+	(?) von c_p und c_B (siehe Graphik 7 bzw. 19)
2, 4	keine Aussage möglich, da weder Anreicherung noch paralleler Abfall von c_p und c_B (Graphik 18 und 19)				
5	+, ++	$c_p > c_B$	Anreicherung: $c_{\max}(1h) = 0.2 \text{ \%/g}$	-	-
Milz					
1, 2	keine	Aussage	möglich		
3	(+?) bis +	$c_M \approx$ konstant	trotz Abfall von c_B (wenig signifikant wegen der geringen Abweichung beider Kurven voneinander) (siehe Graphik 4 u. 11)	-	-
4	-	-	+		a) c_M, c_B b) paralleler Abfall von c_M und c_B (siehe Graphik 10)
5	+ bis ++	$c_M > c_B$	Anreicherung: $c_{\max}(1h) = 0.4 \text{ \%/g}$	-	-

Organ	Substanz	in/evasionsbetont	Begründung	konvektionsbetont	Begründung
Lunge	1 - 4	-	-	++	a) $c_L = c_B$ b) paralleler Abfall von c_L und c (siehe Graph. 12 - 15)
	5	+ bis +++	$c_L > c_B$ Anreicherung: $c_{\max}(1h) = 0.6 \text{ \%/g}$	-	-
Herz	1, 3, 4	-	-	+ (?)	a) $c_H < c_B$ b) paralleler Abfall von c_H und c_B (siehe Graph. 17, 19, 21)
	2	keine Aussage möglich, da weder Anreicherung noch paralleler Abfall von c_H und c_B (siehe Graphik 18)			
	5	+ bis ++	$c_H > c_B$ Anreicherung: $c_{\max}(1h) = 0.5 \text{ \%/g}$	-	-

Tabelle XIV

Organ	Substanz	in/evasionsbetont	Begründung	konvektionsbetont	Begründung
Muskel	1, 3	-	-	+	a) $c_M < c_B$ b) paralleler Abfall von c_M und c_B (siehe Graph. 17 u. 19)
2			keine Aussage möglich, da weder Anreicherung noch paralleler Abfall von c_M und c_B (siehe Graphik 18)		
4		-	-	+	a) $c_M < c_B$ jedoch unklarer Kursverlauf von c_M (siehe Graphik 21)
5		++ bis +++	$c_M > c_B$ Anreicherung: $c_{\max}(1h)$ und (6h) = 0.3 %/g	-	-
Nieren	1 - 3	++++ bis +++++	$c_N \gg c_B$ Ausscheidung $c = 10$ %/g und mehr	-	-
		(+) bis ++	$c_N > c_B$ Ausscheidung $c_{\max}(6h) = 1.5$ %/g	-	-
5		++ bis +++	$c_N > c_B$ Ausscheidung $c_{\max}(1h) = 1.7$ %/g	-	-

Organ	Substanz	in/evasionsbetont	Begründung	konvektionsbetont	Begründung
Schädel- knochen	1 - 3	keine	Aussage	m ö g l i c h	
	4	keine Aussage möglich, da weder Anreicherung noch paralleler Abfall von c_s und c_B (siehe Graphik 2a)			
	5	wegen experimenteller Schwierigkeiten nicht bearbeitet			
Gehirn	1 - 4	Hier keine Aussage, da sehr geringe Pharmakon - Aufnahme; offenbar ist ein Durchdringen der Blut - Hirn - Schranke nicht/kaum möglich			
	5	Beim 3H - Tetrazyklin besteht, verglichen mit den anderen Tetrazyklinen und dem Pertechnetat ein deutlicher Übertritt in das Organ; bei 6 h übertrifft die Organkonzentration sogar die Konzentration im Blut (siehe Tabelle XI) .			

Tabelle XVI

Die oben gemachten Aussagen lassen sich bestätigen, überprüfen und evtl. ergänzen durch halblogarithmische Auftragung der Konzentrationsverläufe, wie dies in den folgenden Graphiken 17 - 21 geschehen ist.

Auf die Auftragung der Standardabweichungen haben wir der Übersichtlichkeit halber verzichtet. Lediglich beim Organ Hirn erschien uns die Auftragung derselben sinnvoll zu sein, um die Übergroße Streuung dieser Meßwerte zu verdeutlichen.

Leber Substanz 1 Das oben Gesagte ist hier bestätigt. Der Konzentrationsverlauf liegt über dem des Blutes mit schwach abfallender Tendenz, i. e. relativ zum Blut kommt es zu einem Anstieg. Das spricht für eine Anreicherung. Eine länger bekannte Tatsache ist ja, daß Tetrazykline zu hohen Prozentsätzen nach Verstoffwechselung -mithin Anreicherung- in der Leber biliär sezerniert werden.

Substanz 2, Ähnliches gilt für diese beiden
3 Substanzen.

Substanz 4 Auch das Pertechnetat wird angereichert.

Substanz 5 Anreicherung noch stärker als bei den Substanzen 1 - 3.

Pankreas Substanz Abweichend von dem in Tab. XIII, p. 70
1 - 4 Gesagten wird ein etwa paralleler Verlauf Blut - Pankreas deutlich, das Organ scheint bezüglich dieser Substanzen konvektionsbetont zu sein.

Pankreas Substanz 5 siehe Tab. XIII

Milz Substanz 1-3 Ergänzend zu/abweichend von Tab. XIII
erscheint eine gewisse Anreicherung
möglich: der Abstand der Kurven Blut -
Milz verringert sich mit steigender Zeit-
dauer.

Substanz 4,5 siehe Tab. XIII

Lunge alle Substanzen: siehe Tab. XIV, p. 71

Schädelknochen Da die Streuung der Meßergebnisse zu groß
(rel. Standardabweichung teilweise grö-
ßer als 50 %) ist, ist eine sinnvolle
physikalische Aussage auch mit Hilfe des
obigen Verfahrens nicht möglich.

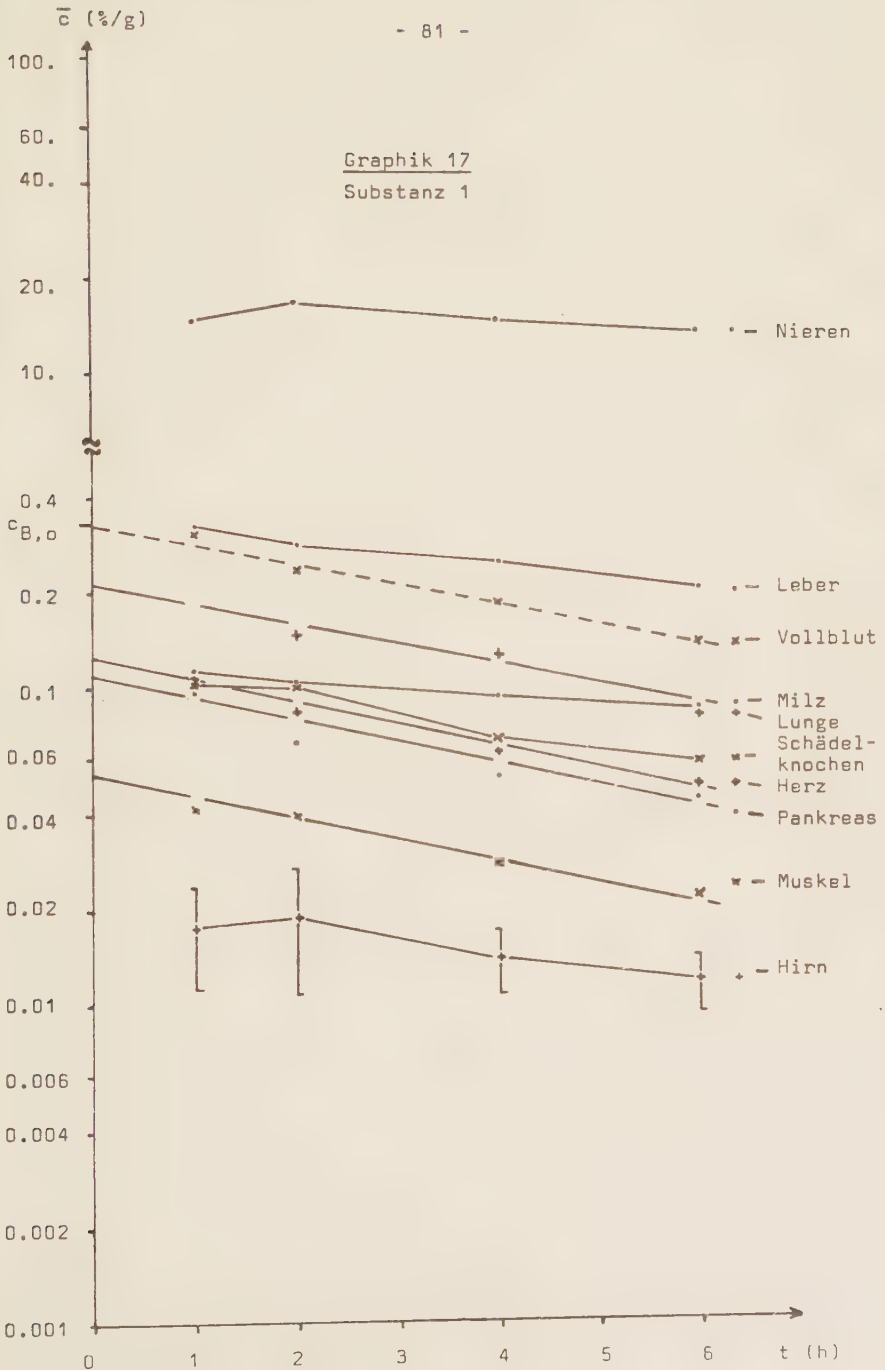
Hirn Substanz 1-4 Trotz der großen Streuung der Werte
muß festgestellt werden, daß die Substan-
zen 1 - 4 die Blut - Hirn - Schranke nur
in sehr geringem Maße zu durchdringen in
der Lage sind.

Substanz 5 Hier scheint tatsächlich ein deutlicher
Übertritt in das Organ festzustehen.

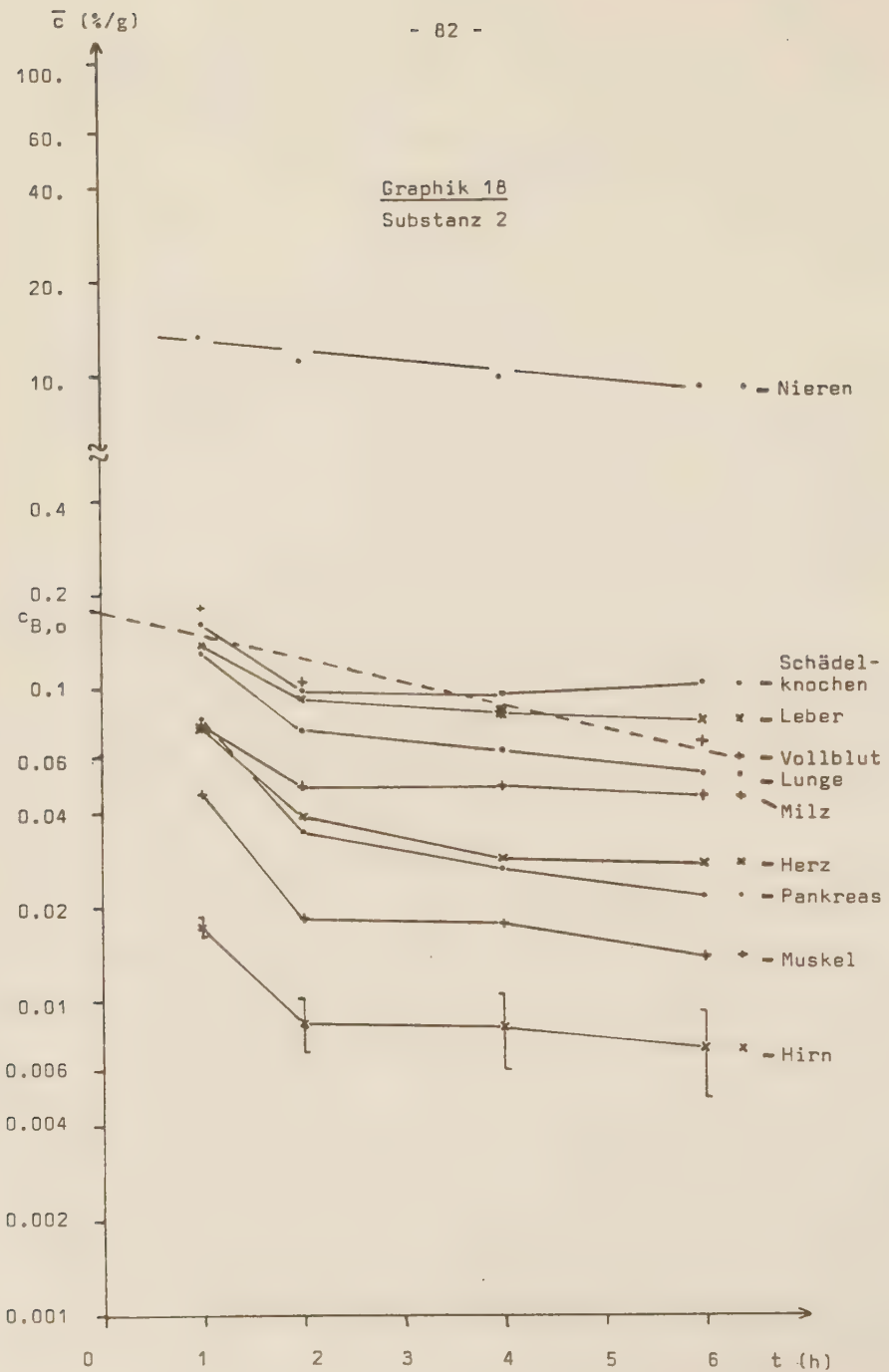
Beide obigen Tatsachen sprechen -neben anderen Tat-
sachen- für ein grundlegend unterschiedliches Ver-
halten der Tc - markierten Tetrazykline verglichen
mit dem des ^3H - markierten Tetrazyklin.

Ergänzend zu dem oben Gesagten bleibt festzuhalten, daß bei
den Substanzen 2 und 3 bei fast allen Organen zwei unterschied-
liche Kinetiken vorzuliegen scheinen, eine solche mit langsamem
und eine solche mit schnellem Abfall der Konzentrationen.

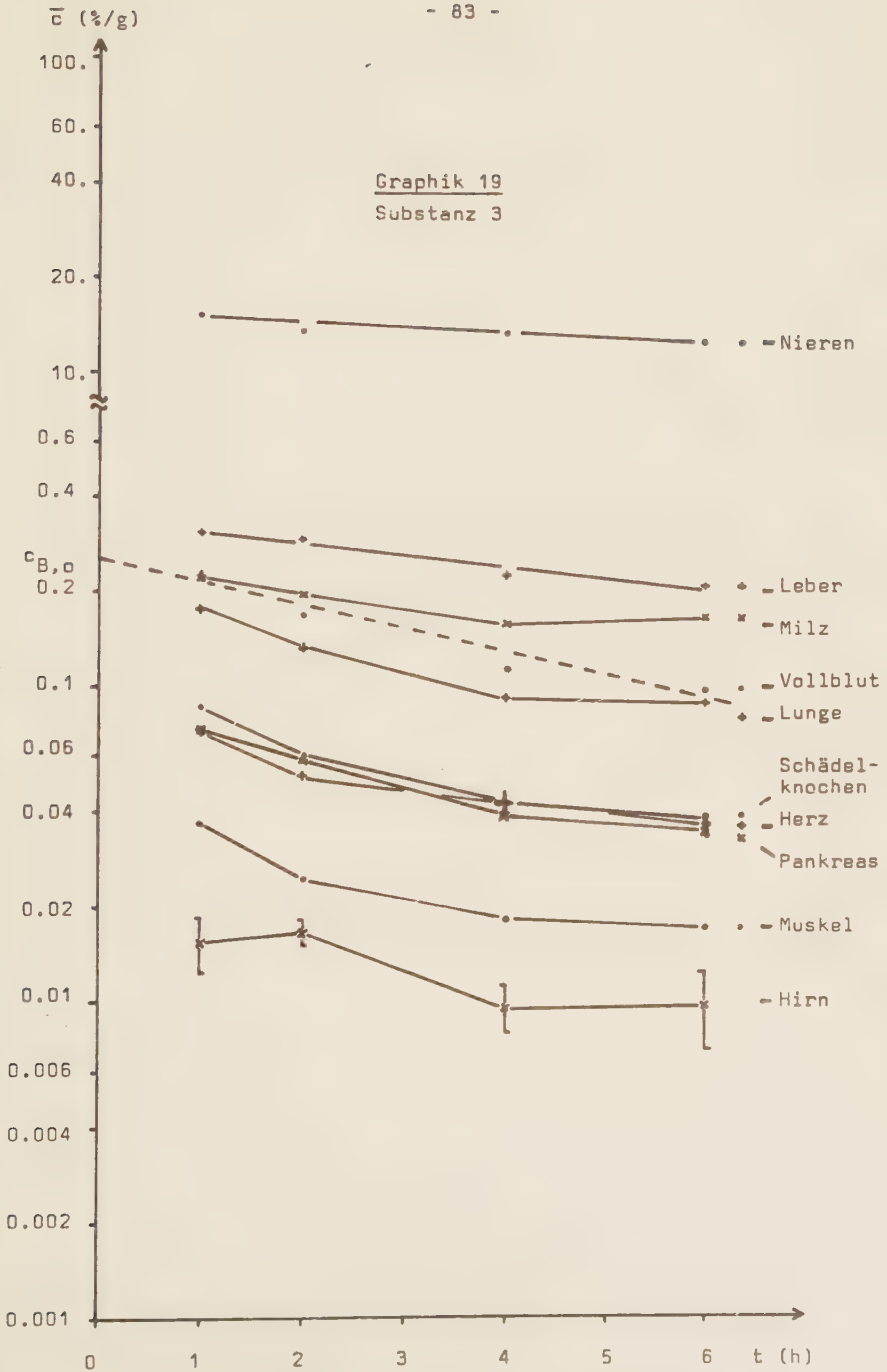
Graphik 17
Substanz 1



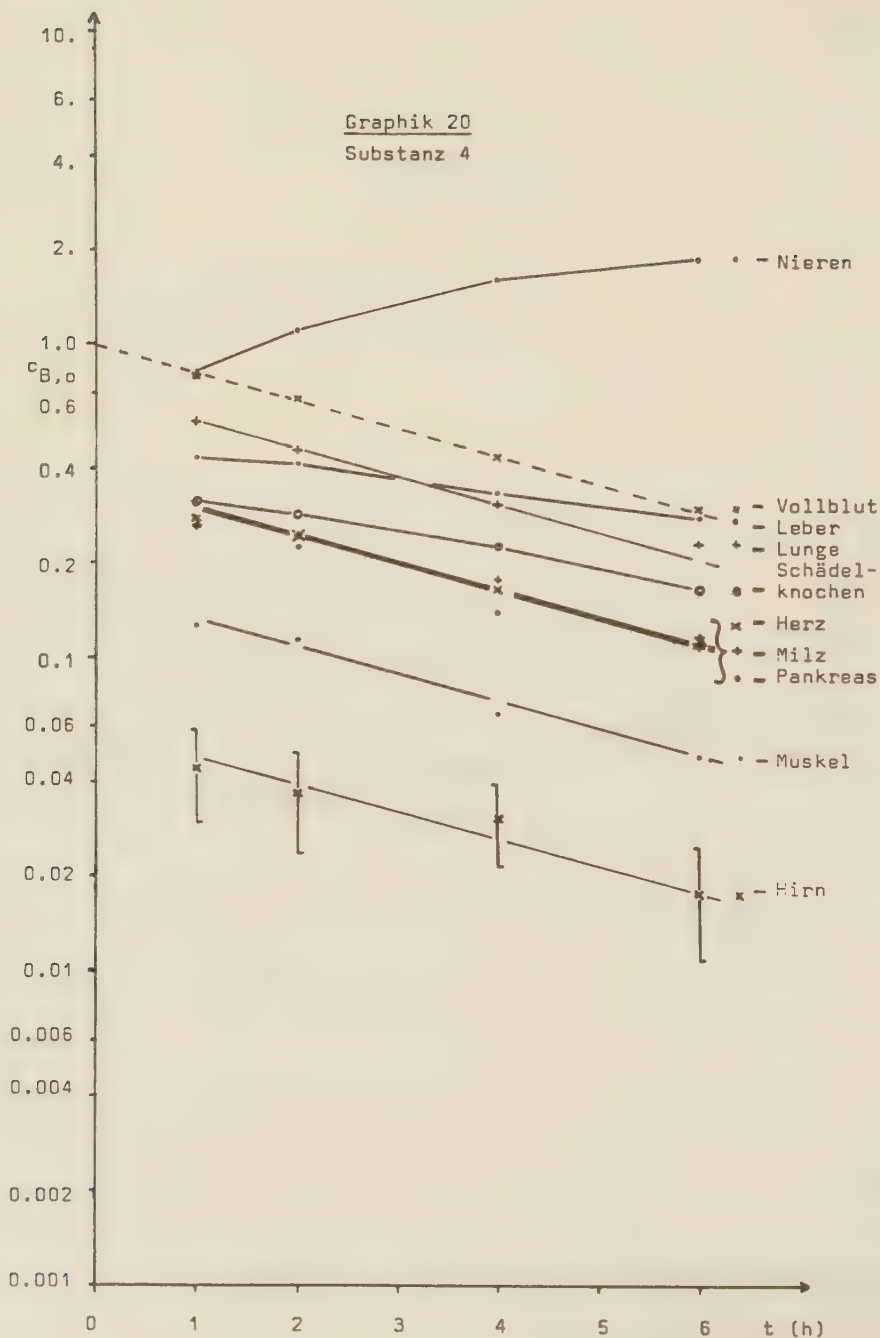
Graphik 18
Substanz 2



Graphik 19
Substanz 3



Graphik 20
Substanz 4

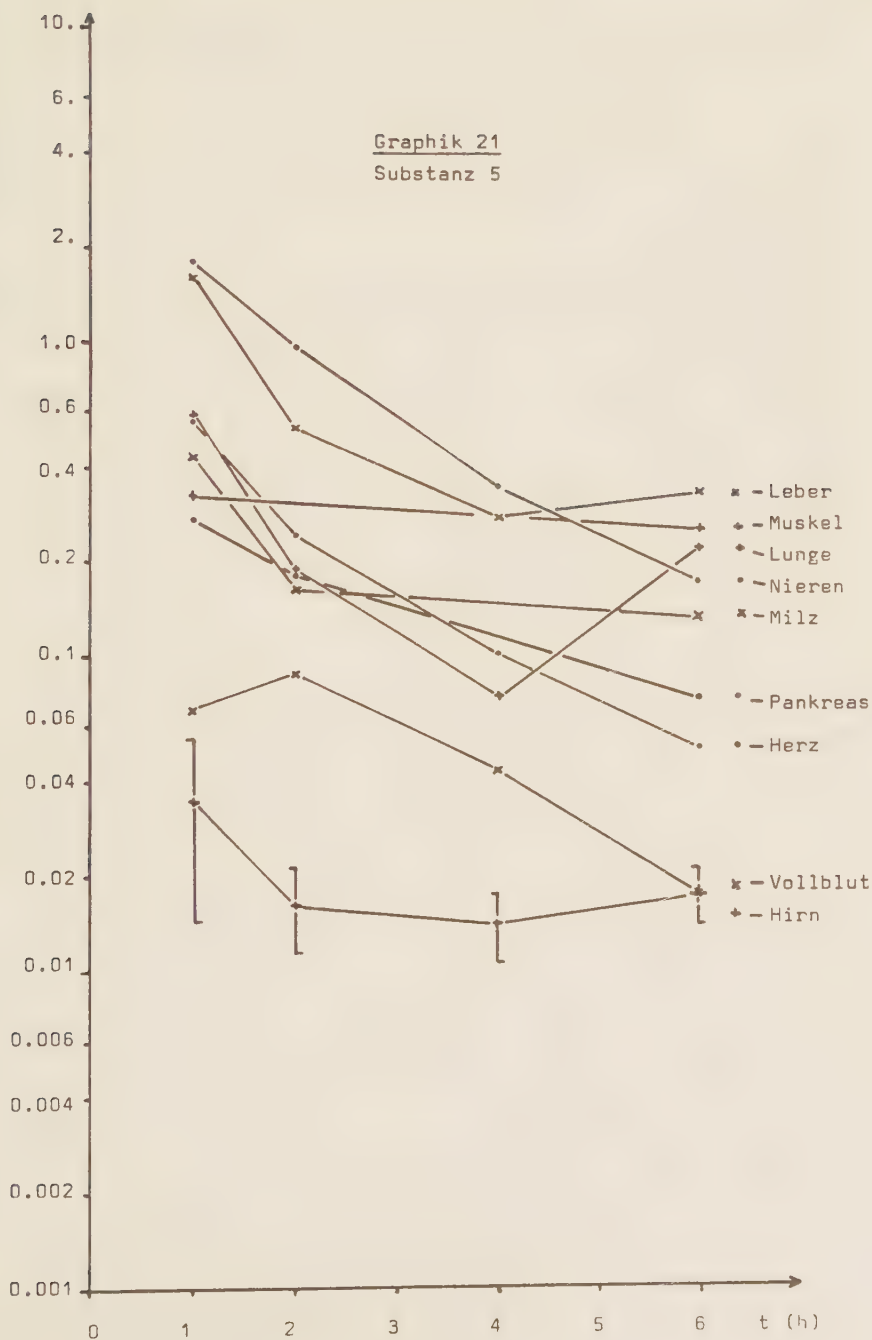


$\bar{c}$ (%/g)

- 85 -

Graphik 21

Substanz 5



5. 3. 7. Die Organkonzentrationen der verwendeten radioaktiv markierten Substanzen

Ergänzend zu dem oben gesagten wollen wir nun einen Überblick über die Konzentrationsverhältnisse in den untersuchten Organen geben .

Allgemein läßt sich sagen , daß die beiden ^{99m}Tc - markierten Rolitetrazykline sehr ähnliche Konzentrationsverläufe zeigen , die wiederum nur wenig von denen des ^{99m}Tc - Tetrazyklin abweichen .

Deutliche Unterschiede hingegen sind zwischen diesen drei ^{99m}Tc - markierten Tetrazyklinen , dem ^3H - Tetrazyklin sowie dem $^{99m}\text{TcO}_4^-$ feststellbar .

Bei den meisten Organen wird das Konzentrationsmaximum bei 1 h erreicht .

Folgende Ausnahmen von dem eben gesagten seien erwähnt :

- 1) Die Konzentrationsverläufe der drei ^{99m}Tc - markierten Tetrazykline in der Leber ähneln dem Konzentrationsverlauf des $^{99m}\text{TcO}_4^-$.
- 2) Der Konzentrationsverlauf des ^3H - Tetrazyklin im Pankreas ähnelt dem des $^{99m}\text{TcO}_4^-$.
- 3) Der Konzentrationsverlauf des ^{99m}Tc - Rolitetrazyklin (BEHRING) in der Milz weicht von denen der beiden übrigen ^{99m}Tc - markierten Tetrazykline nach unten hin ab .

Im folgenden wird , der besseren Übersichtlichkeit halber , eine Einteilung der Organe in solche mit sehr hohen bis äußerst geringen Konzentrationsmaxima gegeben . Dem entsprechen Kurvenverläufe mit sehr hohen bis äußerst geringen

Pharmakakonzentrationen über den ganzen betrachteten Zeitraum .

(" Substanz 1 - 5 " : siehe Legende der Graphiken 2 - 11 bzw. auf Seite 68)

Konzentrations- maximum (%/g)	Organ	Substanzen
------------------------------------	-------	------------

10	Niere	1 , 2 , 3
1 - 10	Leber	5
	Niere	4 , 5
0.3 - 1.0	Leber	4
	Pankreas	4
	Milz	5
	Lunge	4 , 5
	Herz	5
	Skelettmuskel	5
	Schädelknochen	4
	Blut	1 , 4
0.1 - 0.3	Leber	1 , 2 , 3
	Pankreas	5
	Milz	1 , 3 , 4
	Lunge	1 , 2 , 3
	Herz	1 , 4
	Skelettmuskel	4
	Schädelknochen	1 , 2
0.03 - 0.1	Pankreas	1 , 2 , 3

Konzentrations-
maximum (%/g)

Organ

Substanzen

0.03 - 0.1

Milz

2

Herz

2 , 3

Skelettmuskel

1 , 2 , 3

Schädelknochen

3

Gehirn

4 , 5

0.01 - 0.03

Gehirn

1 , 2 , 3

6. Fehlerbetrachtung

6. 1. Der Fehler der Markierung

Wie man Tabelle II in 3.3.3. entnehmen kann , sind in den verwendeten ^{99m}Tc - markierten Tetrazyklinen keine meßbaren Mengen an $^{99m}\text{TcO}_4^-$ enthalten :

Im DC - System 2 ist bei den markierten Tetrazyklinen zwischen $R_F = 0.75$ und $R_F = 1.0$ keine Radioaktivität meßbar , mithin in dem Bereich , wo sich vorhandenes $^{99m}\text{TcO}_4^-$ befände .

Somit läßt sich feststellen , daß die verwendeten Substanzen in vitro - i.e. unter den teilweise recht harten experimentellen Bedingungen - sehr stabil waren .

Inwiefern dies auch auf die Verhältnisse in vivo - in den Versuchstieren - zutraf , läßt sich im Rahmen dieser Arbeit nur abschätzen : Die ^{99m}Tc - markierten Tetrazykline zeigen im Tierexperiment deutliche Abweichungen vom Verhalten des $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

6. 2. Der Fehler der applizierten Dosis

Wir schätzen den Fehler der applizierten Dosis zu 1 % ab , jedoch dürften sich Dosisabweichungen dieser Größenordnung auf die prozentuale Verteilung der Pharmaka in den Organen nicht auswirken .

6. 3. Die Fehler der Radioaktivitätsmessung

Zur γ - Strahlen - Messung

Da bei den γ - Strahlen - Messungen die Meßwerte nicht auf ihre Füllhöhe korrigiert wurden , entstanden folgende Fehler der Füllhöhenabhängigkeit (siehe auch Graphik II in 4.1.3.) :

Organ	maximale Füllhöhe (mm)	maximaler Fehler (%)
Lunge	15	1.9
Leber , Gehirn	12.5	0.7
restliche Organe	5	0.0

Zusätzlich dazu sind der Meßplatzfehler für den Bohrloch-
kristall mit 0.2 % , der statistische Fehler der Impuls-
zählung mit 1 % (beides 16) sowie der Fehler des dazu-
gehörigen elektronischen Verstärkungs- und Zählgerätes mit
4 % (17) in Betracht zu ziehen .

Nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz für voneinander unab-
hängiger Fehler wird der Gesamtfehler aus der Wurzel der
Summe der Quadrate der Einzelfehler gebildet .

Somit erhalten die folgenden Gesamtfehler der γ - Strahlen -
- Messung :

Organ	Gesamtfehler der γ -Strahlen - Messung (%)
Lunge	4.5
Leber , Gehirn	4.2
restliche Organe	4.1

Zur β - Strahlen - Messung

Bei der Erstellung der Eichkurven entstand durch Fehler der Einwaage , Verdünnung etc. ein Fehler von ca. 2 % .

Der statistische Fehler der ^3H - Messung lag bei der gemessenen Zählrate bei 0.2 % , der Gerätefehler bei 1 % .

Somit ergibt sich der Gesamtfehler der ^3H - Messung zu 2.2 % .

Ein kaum quantifizierbarer Fehler entsteht außerdem durch die verwendeten Eichkurven Strahlenausbeute (%) / Organ-konzentration (mg/ml) :

Dieses Verfahren ist für den Fall exakt , daß die Organ-konzentration an organischen Substanzen , Mineralien etc. bei allen Tieren , sowohl bei den zur Erstellung der Eichkurven wie bei den zu den eigentlichen Messungen verwendeten , gleich hoch ist , eine Voraussetzung , die exakt in praxi kaum erfüllt sein dürfte .

6. 4. Der Fehler der Einwaage und Pipettierung

Den maximalen bei der Einwaage entstandenen Fehler schätzen wir ab zu 0.01 g .

Im folgenden sind die sich aus den minimalen Gewichten der einzelnen Organe sowie aus dem o.a. absoluten Fehler der Einwaage ergebenden maximalen prozentualen Fehler tabellarisch aufgeführt .

Der Pipettenfehler der verwendeten Eppendorf - Pipetten - vom Werk für Wasser und verdünnte wässrige Lösungen mit $< 1 \%$ angegeben - lag bei der Pipettierung von Vollblut bei 3 % .

6. 5. Der Gesamtfehler der Konzentration

Die nach dem bereits erwähnten Fehlerfortpflanzungsgesetz berechneten Gesamtfehler der mittleren Konzentrationen $\bar{c}_0$ an radioaktiv - markierten Pharmaka in den einzelnen Organen - sie setzen sich zusammen aus den Fehlern der Radioaktivitätsmessung und denen der Einwaage bzw. der Pipettierung - sind den folgenden Tabellen zu entnehmen .

Die Gesamtfehler der γ -Messungen

Organ	Fehler der γ -Messung (%)	maximaler Wäge- bzw. Pipettier- fehler (%)	maximaler Gesamtfehler von $\bar{c}_0$ (%)
Leber	4.2	1.6	4.6
Pankreass	4.1	2.2	4.8
Milz	4.1	3.0	5.2
Lunge	4.5	1.1	4.6
Herz	4.1	2.0	4.7
Skelettmuskel	4.1	1.4	4.5
Niere	4.1	0.8	4.3
Schädelknochen	4.1	5.0	6.5
Gehirn	4.2	1.3	4.5
Blut	4.1	3.0	5.2

Die Gesamtfehler der β - Messungen

Organ	Fehler der β - Messung (%)	maximaler Wäge- bzw. Pipettier- fehler (%)	maximaler Gesamtfehler von $\bar{c}_0$ (%)
Leber	2.2	1.6	2.7
Pankreas	2.2	2.2	3.1
Milz	2.2	3.0	3.7
Lunge	2.2	1.1	2.5
Herz	2.2	2.0	3.0
Skelettmuskel	2.2	1.4	2.6
Nieren	2.2	0.8	2.3
Schädelknochen	2.2	5.0	5.5
Gehirn	2.2	1.3	2.6
Blut	2.2	3.0	3.7

6. 5. Der zeitliche Fehler

Der absolute zeitliche Fehler, der bei der Injektion der Tiere auftrat, dürfte bei maximal 0.5 min liegen.

Daraus ergeben sich die folgenden relativen zeitlichen Fehler:

Einwirkungszeit der Pharmaka (h)	relativer zeitlicher Fehler (%)
---------------------------------------	--------------------------------------

1	0.63
2	0.42
4	0.21
6	0.14

6. 7. Die biologische Variation

Beim Vergleich der maximalen Gesamtfehler der mittleren Organkonzentrationen $\bar{c}_0$ - der höchste maximale Gesamtfehler tritt bei der ^3H - Messung des Schädelknochen auf und beträgt 6.5 % - mit den experimentell ermittelten relativen Standardabweichungen von $\bar{c}_0$ - im Mittel ca. 20 %, jedoch kommen auch weit höhere Werte vor (bis zu über 50 %) - ist deutlich erkennbar, daß diese um etliches höher liegen als die ersteren.

Dies ist auf die unterschiedliche Reaktion des jeweiligen tierischen Organismus auf das an ihm durchgeführte Experiment - mithin die biologische Variation - zurückzuführen.

7. Zusammenfassung

Es wurde in dieser Arbeit die Zeitabhängigkeit der Organkonzentration von ^{99m}Tc - markiertem Tetrazyklin und von auf zwei verschiedenen Wegen mit ^{99m}Tc - markiertem Rolitetrazyklin sowie von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ als auch ^3H -markiertem Tetrazyklin als Vergleichssubstanzen untersucht.

Die drei ^{99m}Tc -markierten Tetrazykline zeigten in ihren Organkonzentrationen große Ähnlichkeiten untereinander, die durch die chemische Ähnlichkeit der Substanzen erklärbar ist: Die Vermutung liegt nahe, daß bei allen drei ^{99m}Tc -markierten Substanzen ähnlich geartete, auch in vivo chemisch stabile Chelat-Bindungen zwischen dem entsprechenden Tetrazyklin und dem ^{99m}Tc vorliegen.

Beim Nachweis der Markierung zeigten die drei Substanzen unter recht drastischen chemischen Bedingungen eine hohe Stabilität.

Die chemische Struktur der betrachteten Substanzen unterscheidet sich stark von denen der zwei betrachteten Vergleichssubstanzen ^3H -Tetrazyklin -hier liegt ein chemisch unverändertes Tetrazyklin mit hoher Lipophilie vor- und $^{99m}\text{TcO}_4^-$, einer dem Permanganat chemisch vergleichbaren Substanz von hoher Hydrophilie. Diese unterschiedlichen chemischen Strukturen kommen in vivo durch starke Abweichungen der Organkonzentrationen der drei Substanzen von denen des ^3H - Tetrazyklin auf der einen und denen des $^{99m}\text{TcO}_4^-$ auf der anderen Seite zum Ausdruck.

Bei den ^{99m}Tc - markierten Tetrazyklinen und beim $^{99m}\text{TcO}_4^-$ folgen die meisten der untersuchten Organe den Konzentrationsverläufen des Blutes, sind mithin als konvektions-

betont anzusehen. Hier sei besonders das Organ Lunge erwähnt.

Bei anderen Organen überwiegt der Einfluß der In- und Evasion, sie speichern, metabolisieren oder scheiden das applizierte Pharmakon aus. Dies ist vor allem der Fall bei der Niere, in geringerem Maße bei der Leber und in geringem Maße bei der Milz.

Bezüglich des ^3H - Tetrazyklins zeigen sich fast alle Organe als in-/evasionsbetont, eine Tatsache, die mit der Lipophilie der Substanz zusammenhängen dürfte.

Alle fünf Substanzen sind offensichtlich nicht in der Lage, die Blut - Hirn - Schranke in nennenswertem Maße zu durchdringen.

Zu den Konzentrationsabläufen im Blut läßt sich sagen, daß das $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ die höchsten Konzentrationen erreicht. Dies korreliert sehr gut mit der hohen Wasserlöslichkeit der Substanz.

Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - markierten Tetrazykline liegen offensichtlich aufgrund ihrer chemischen Struktur in ihrer Wasserlöslichkeit zwischen den beiden Vergleichssubstanzen und weisen mittlere Konzentrationsverläufe im Blut auf.

Das vergleichsweise sehr viel stärker lipophile ^3H - Tetrazyklin zeigt wie erwartet die geringsten Konzentrationen im Blut.

Außerdem bleibt zu bemerken, daß offenbar die beiden $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - markierten Rolitetrazykline bei fast allen Organen zwei unterschiedlichen kinetischen Mechanismen unterworfen zu sein scheinen, einem solchen, der zunächst

einen schnellen Abfall der Konzentrationen bedingt, und einem anderen, der dann bei niedrigen Organkonzentrationen einen langsamen Abfall verursacht.

Die hohen Organkonzentrationen des ^{99m}Tc - markierten Tetrazyklins wie der ^{99m}Tc - markierten Rolitetrazykline im Nierengewebe - sie liegen in etwa um den Faktor zehn höher als beim $^{99m}\text{TcO}_4^-$ - lassen an die Verwendung der Substanzen bei der Szintigraphie der Niere denken.

Verglichen mit dem Pertechnetat wäre hier nur ein Zehntel der Dosis an strahlender Substanz zur Erzielung der gleichen Strahlendichte des Nierengewebes nötig, was mithin die Strahlenbelastung der Patienten um den Faktor zehn vermindern würde.

8. Literatur

- (1) B.M. DUGGAR, Ann. N.Y. Acad. Sci.51, 175 (1948)
- (2) A.C. FINLAY et. al., Science 111, 85 (1950)
- (3) B.L. HOLMAN, M.K. DEWANJEE et. al.,
J. Nucl. Med. 14, 595 - 99 (1973)
- (4) B.L. HOLMAN, M. LESCH et. al.,
N. Engl. J Med. 291, 159 - 63 (1974)
- (5) R. REINER, Antibiotika, G.Thieme - Verlag / Stuttgart
(1974) S 147 ff
- (6) A.M. WALTER, L. HEILMEYER, Antibiotika - Fibel,
G. Thieme - Verlag / Stuttgart (1975) S 319 ff
- (7) S. SARKAR, R.E. THACH, Proc. Nat. Acad. Sci.
USA 60, 1479 (1968)
- (8) I. SUZUKA et. al., ibid. 55, 1483 (1966)
- (9) H. SÜRJE, Chem.-Ing., Inst. für NUM, Klinikum
Steglitz der FU Berlin, Hausmitteilungen
- (10) G.D. ROBINSON Jr. und D.J. BATTAGLIA,
Int. J. of Appl. Rad. & Isotopes 26, 147 (1975)
- (11) W. ECKELMANN, G. MEINKEN und P. RICHARDS,
J. Nucl. Med. 12, 596 (1971)
- (12) P.P. ASCIONE, J.B. ZAGAR, G.P. CHREKIAN
J. Pharm. Sci. 56, 1393 (1967)

- (13) Allg. & Spez. Pharmakologie und Toxikologie,
W. FORTH et al., Bibliograph. Inst. Mannheim
(1975), S 68 f
- (14) W. SIEGENTHALER, Klin. Pathophysiologie, 3. Aufl.,
G. Thieme Verlag (1976), S 543
- (15) GAUSS'sche Normalverteilung, Kleine Enzyklopädie
Mathematik, Bibliograph. Inst. Leipzig (1971),
S 662
- (16) K. OEFF und A.KÖNIG, Das Blutvolumen einiger Ratten-
organe und ihre Restblutmenge nach Entbluten bzw.
Durchspülung, Arch. exper. Path.&Pharmakol. Bd. 226,
S. 98 - 102 (1955)
- (17) W. BERNER, Tierexp. Untersuchungen zum Problem der
Dekorporierung von radioaktiven Metallionen, Diss.
am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
(1973)
- (18) F. KUBASSI, Tierexp. Untersuchungen zur Kinetik von
Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$ und Berechnung der Strahlen-
exposition der Patienten, Diss. ibid. (1975)

Meinem verehrten Doktorvater

Herrn Prof.Dr.med.K.Oeff , Institut für Nuklearmedizin
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin ,
bin ich in Dankbarkeit für die Themastellung und die
Übernahme des Referates verbunden .

Danken möchte ich auch Herrn Dr.med.J.Lichey , Abteilung
für Innere Medizin des Klinikum Steglitz der Freien Uni-
versität Berlin, für die gewährte Hilfe in praktischen und
theoretischen Fragen .

Herzlich danken möchte ich auch den Herren J.Franke und
H.Kauert , die mir bei Schwierigkeiten der Theorie und
Praxis stets zur Seite standen .

Ganz besonders herzlich danken möchte ich meiner Mutter ,
Frau Gertrud Weinhold , für die Übernahme der Schreibaarbeit
sowie

Fräulein cand.pharm. Agnes-Charlotte Geiß für ihre tat-
kräftige Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse
und der Durchsicht der Arbeit .

Lebenslauf

Am 14. März 1950 wurde ich, Stephan Ernst Max Weinhold, in Erfurt als Sohn des Lehrers Werner Weinhold und seiner Ehefrau Gertrud Weinhold, geb. Rothe geboren.

Ich bin evangelisch-lutherischer Konfession und Deutscher Staatsbürger.

Im Herbst 1956 wurde ich in Erfurt eingeschult. Nach unserer Übersiedlung nach Erkelenz besuchte ich dort das Städtische Neusprachliche Gymnasium für Jungen, wo ich im Mai 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1968 begann ich an der Technischen Universität Berlin das Studium der Chemie, das ich im Mai 1974 mit dem Grad „Diplom - Ingenieur“ abschloß.

Vom Oktober 1974 bis November 1980 studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin.

Am 21. November 1980 legte ich in Berlin die Ärztliche Prüfung ab.

Am 5. Dezember 1980 erhielt ich die Approbation als Arzt.

